

(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
26. April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/045672 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 25/06** (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/067560

(22) Internationales Anmeldedatum:

19. Oktober 2006 (19.10.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 050 892.8

21. Oktober 2005 (21.10.2005) DE

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

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MUELLER, Stephan Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/CH]; Murbacherstrasse 27, CH-4056 Basel (CH). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie von la Roche Weg 10, 88400 Biberach (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **DOODS,**

Henri [NL/DE]; Freiherr-Von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51, 88400 Biberach (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; c/o Boehringer Ingelheim GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

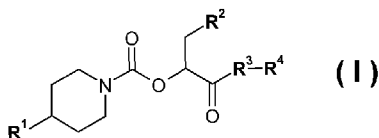
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to the CGRP antagonists of general formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1, the tautomers, isomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and salts thereof and the hydrates of the salts, in particular the physiologically-acceptable salts with inorganic or organic acids or bases and any compound of general formula (I), in which one or more hydrogen atoms are exchanged for deuterium, medicaments comprising said compounds the use and methods for production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I) in der R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, sowie diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.



WO 2007/045672 A1

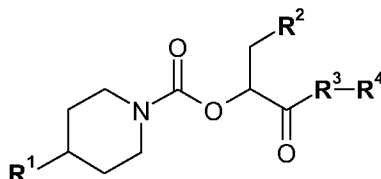


Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

AUSGEWÄHLTE CGRP-ANTAGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen

5 Formel I



in der **R¹**, **R²**, **R³** und **R⁴** wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren
Isomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und
10 deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche
Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, sowie diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch
Deuterium ausgetauscht sind, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren
Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15

STAND DER TECHNIK

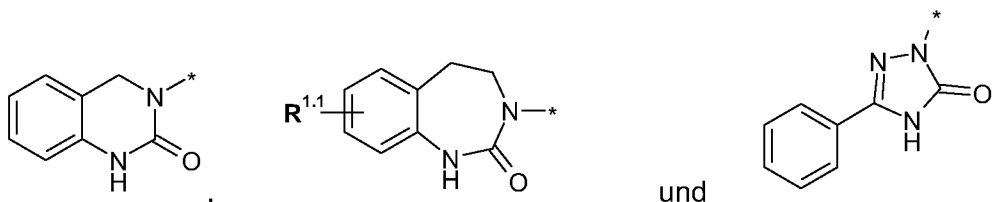
In den internationalen Patentanmeldungen PCT/EP97/04862 und PCT/EP03/11762
werden bereits CGRP-Antagonisten zur Behandlung von Migräne beschrieben.

20

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer ersten Ausführungsform

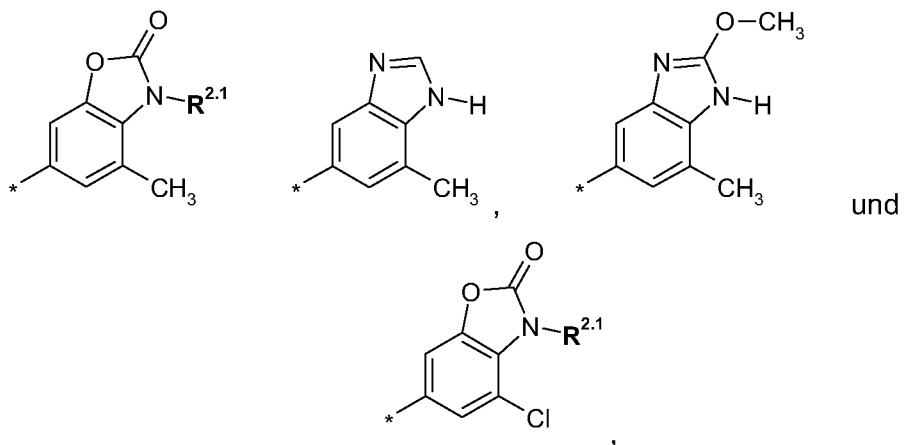
25 **R¹** eine Gruppe ausgewählt aus



worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

5 R^2 eine Gruppe ausgewählt aus

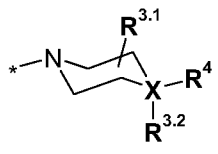


worin

10

$R^{2.1}$ H oder H_3C- darstellt,

R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formeln II



15

worin

X N oder C,

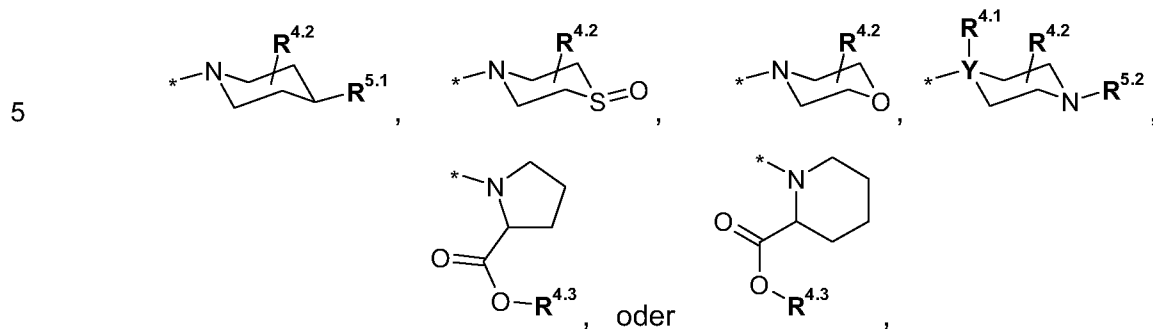
20 $R^{3.1}$ H oder C_{1-3} -Alkyl-,

$R^{3.2}$ ein freies Elektronenpaar, wenn $X = N$ ist, oder

$R^{3.2}$ H oder C_{1-3} -Alkyl-, wenn $X = C$ ist, darstellt,

R⁴ Phenyl- oder

R⁴ eine Gruppe der allgemeinen Formeln III



worin

10 **Y** C und

R^{4.1} H oder C₁₋₃-Alkyl-, oder

Y N und

15

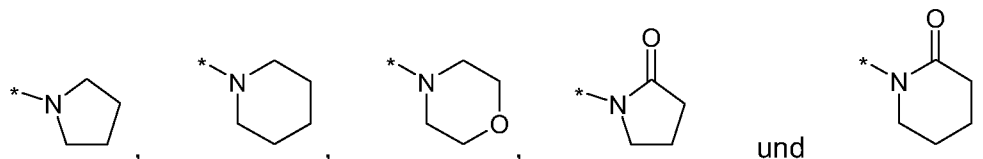
R^{4.1} ein freies Elektronenpaar,

mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

20 **R^{4.2}** H oder C₁₋₃-Alkyl-,

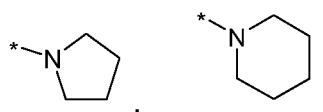
R^{4.3} H, C₁₋₆-Alkyl-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
(C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
(C₁₋₃-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
25 C₁₋₃-Alkyl-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-O- oder **R^{4.3.1}**-C₂₋₄-alkylen-,

R^{4.3.1} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus

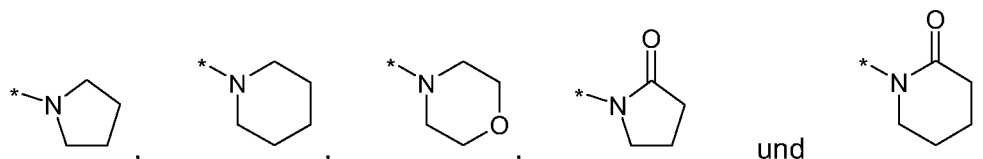


R^{5.1} C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkyl-O-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-,
R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-NH-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-O-,
 5 **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C(O)- oder
R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-C(O)-,

R^{5.1.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
 10 (C₁₋₆-Alkyl)₂-N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂-N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-,
R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.1.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,
 15 **R^{5.1.1.1}** eine Gruppe ausgewählt aus



R^{5.1.1.2} eine Gruppe ausgewählt aus



20

R^{5.2} **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C(O)-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-C(O)-
 oder **R^{5.2.1}**-C(O)-,

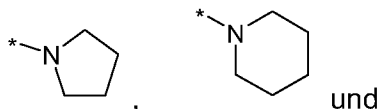
25

R^{5.2.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)₂-N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂-N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 25

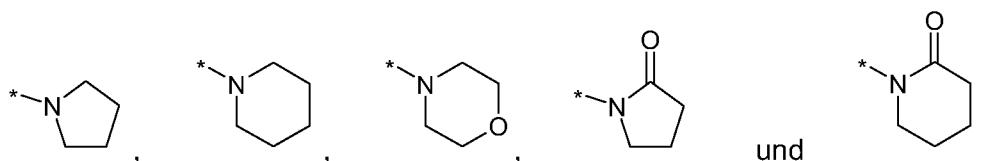
C_{1-6} -Alkyl-C(O)-O- C_{1-3} -alkylen-, C_{1-6} -Alkyl-O-C(O)-O- C_{1-3} -alkylen-,
 $R^{5.2.1.1}$ -C(O)- C_{1-3} -alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$ - C_{2-4} -alkylen-,

$R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus

5



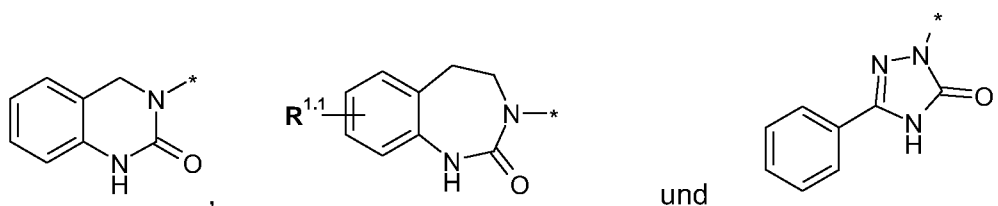
$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



- 10 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

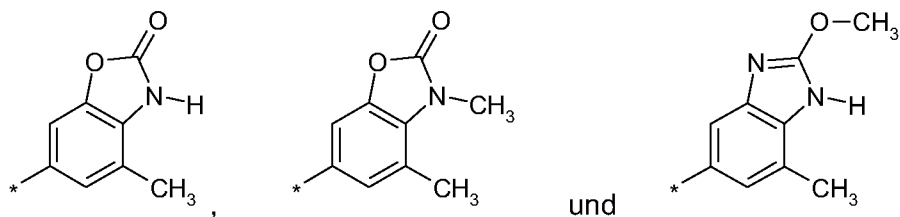
R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



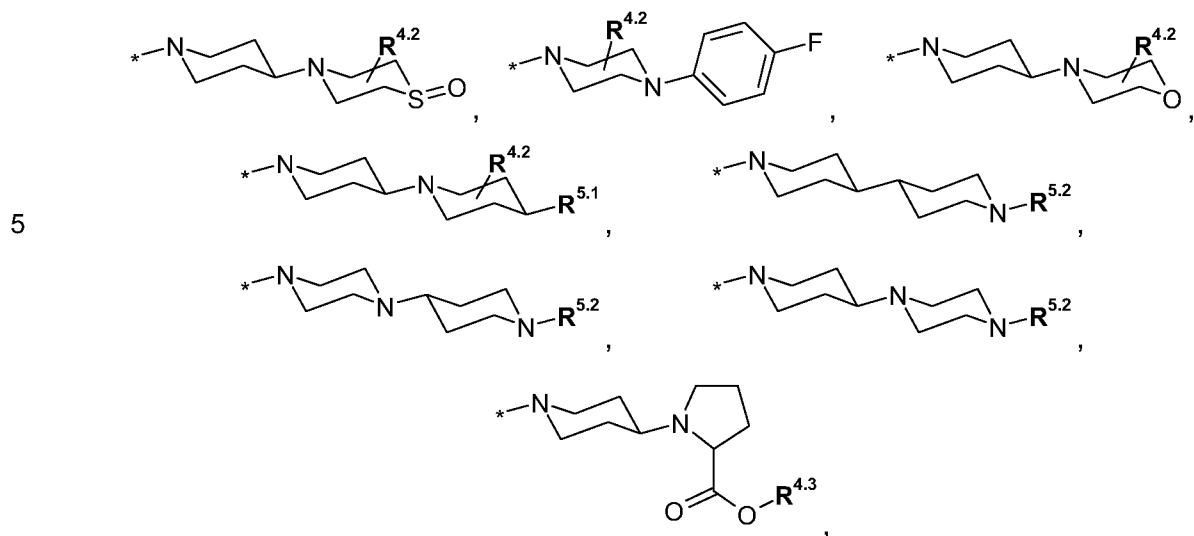
- 20 worin

$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



R^3 - R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln IV



worin

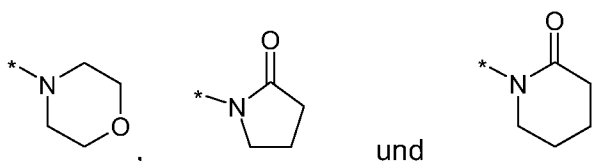
10

$R^{4.2}$ H oder H_3C -,

15

$R^{4.3}$ H, C_{1-6} -Alkyl-, H_2N - C_{2-4} -alkylen-, $(C_{1-3}$ -Alkyl)-NH- C_{2-4} -alkylen-,
 $(C_{1-3}$ -Alkyl) $_2$ N- C_{2-4} -alkylen-, H_2N -C(O)- C_{1-3} -alkylen-,
 $(C_{1-3}$ -Alkyl)-NH-C(O)- C_{1-3} -alkylen-, $(C_{1-3}$ -Alkyl) $_2$ N-C(O)- C_{1-3} -alkylen- oder
 $R^{4.3.1}$ - C_{2-4} -alkylen-,

$R^{4.3.1}$ eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



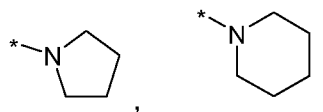
20

R^{5.1} C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, C₁₋₃-Alkyl-C(O)-O- oder **R^{5.1.1}**-O-C(O)-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-NH-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-O- oder **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,

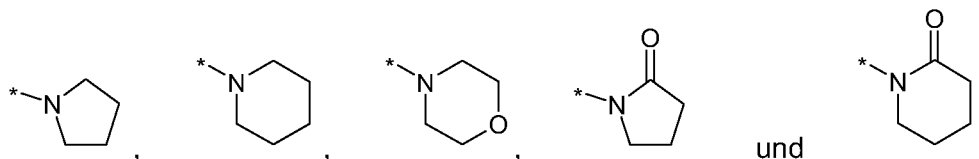
5 **R^{5.1.1}** H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-, C₁₋₃-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₃-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₃-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.1.1.1}**-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.1.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

10

R^{5.1.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



R^{5.1.1.2} eine Gruppe ausgewählt aus



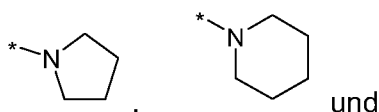
15

R^{5.2} C₁₋₃-Alkyl-C(O)-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C(O)- oder **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-C(O)-,

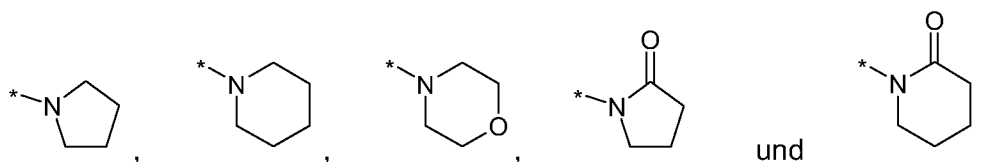
20 **R^{5.2.1}** H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-, C₁₋₃-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₃-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₃-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.2.1.1}**-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.2.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

25

R^{5.2.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



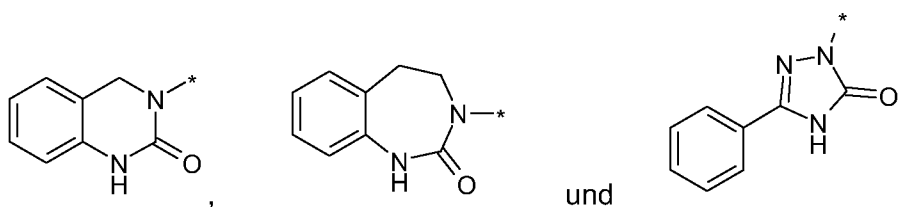
bedeuten,

5

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

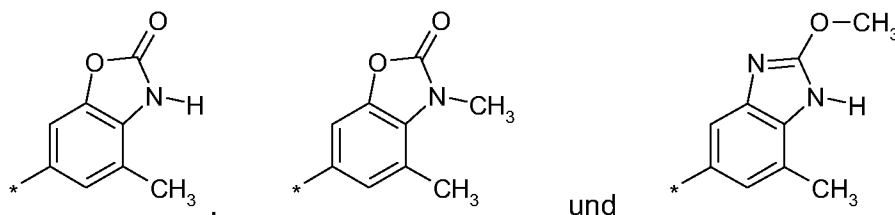
- 10 Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus

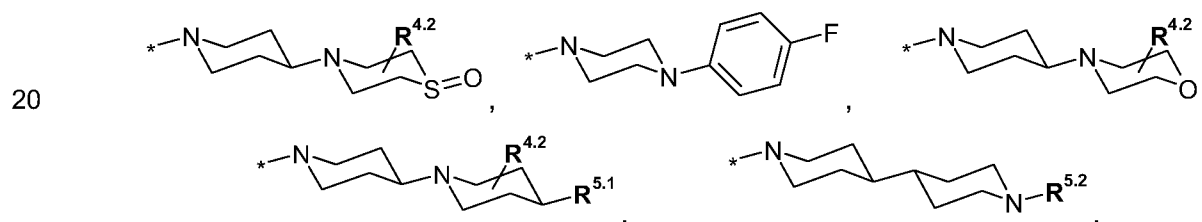


15

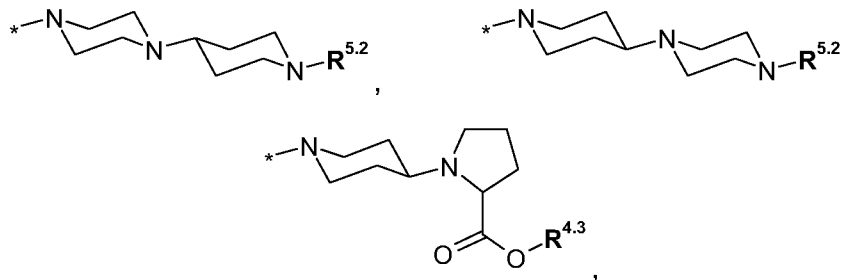
R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



$R^3 \cdot R^4$ zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln IV



20



worin

5

R^{4.2} H oder H₃C-,

R^{4.3} H, C₁₋₆-Alkyl-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{4.3.1}**-C₂₋₄-alkylen-,

10

R^{4.3.1} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



und

R^{5.1} **R^{5.1.1}**-O-C(O)- oder **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,

15

R^{5.1.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.1.1.1}**-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.1.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

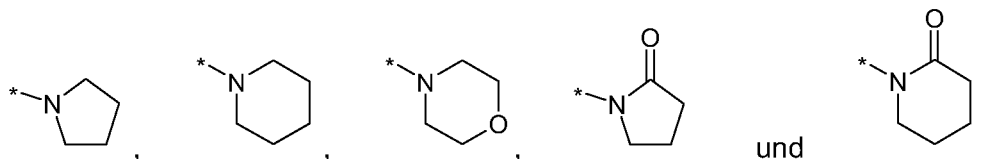
20

R^{5.1.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



25

R^{5.1.1.2} eine Gruppe ausgewählt aus



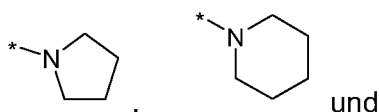
R^{5.2} **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C(O)- oder
R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-C(O)-,

5

R^{5.2.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-,
R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.2.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

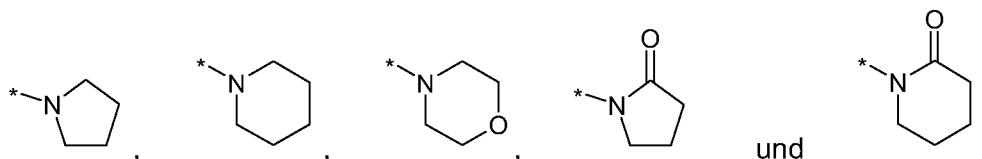
10

R^{5.2.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



15

R^{5.2.1.2} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



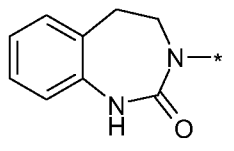
bedeutet,

20

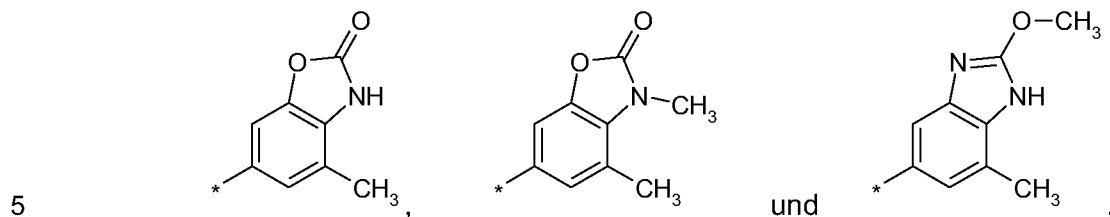
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren
 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

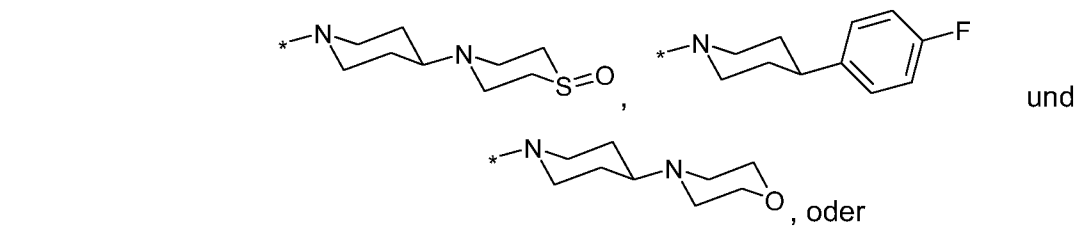
R¹ eine Gruppe



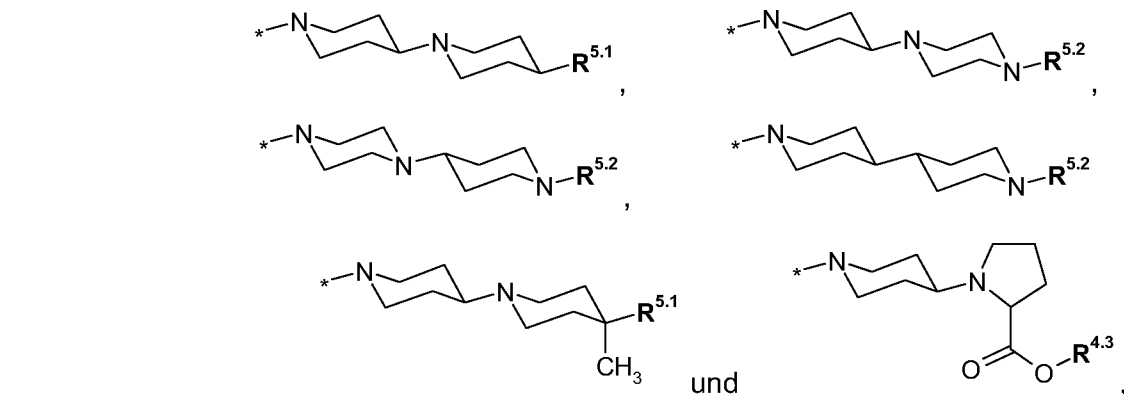
R² eine Gruppe ausgewählt aus



R³-R⁴ zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



R³-R⁴ zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**



worin

R^{4.3} H, C₁₋₆-Alkyl-, (H₃C)₂N-C₂₋₃-alkylen-, (H₃C)₂N-C(O)-C₁₋₂-alkylen-, C₁₋₂-Alkyl-O-C(O)-O-C₂₋₃-alkylen- oder **R^{4.3.1}**-C₂₋₃-alkylen-,

R^{4.3.1} eine Gruppe ausgewählt aus



R^{5.1} H₃C-, H₃C-O-, C₁₋₂-Alkyl-C(O)-O-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-,

5

R^{5.1.1} H, C₁₋₆-Alkyl-, (H₃C)₂N-C₂₋₃-alkylen-, (H₃C)₂N-C(O)-C₁₋₂-alkylen-,
C₁₋₂-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₂-alkylen- oder **R^{5.1.1.1}**-C₂₋₃-alkylen-,

R^{5.1.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



10

R^{5.2} H₃C-C(O)-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₂-alkylen-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C(O)- oder
R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁₋₂-alkylen-C(O)-,

15

R^{5.2.1} H, C₁₋₆-Alkyl-, (H₃C)₂N-C₂₋₃-alkylen-, (H₃C)₂N-C(O)-C₁₋₂-alkylen-,
C₁₋₂-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₂-alkylen- oder **R^{5.2.1.1}**-C₂₋₃-alkylen-,

R^{5.2.1.1} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



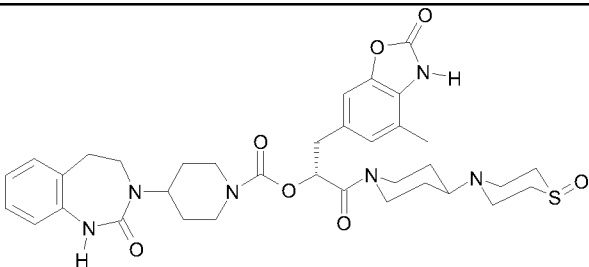
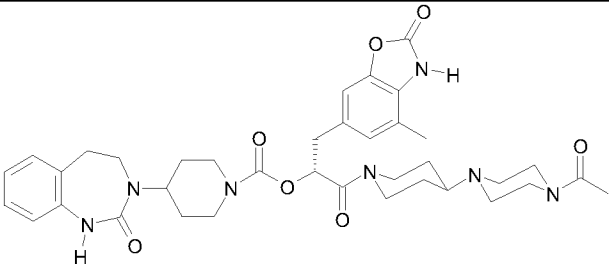
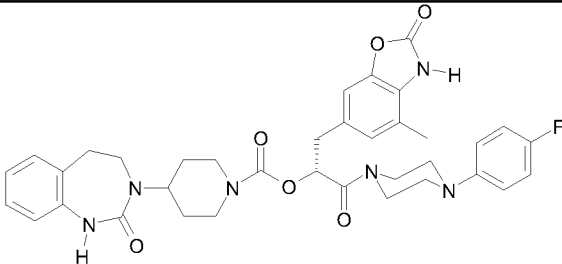
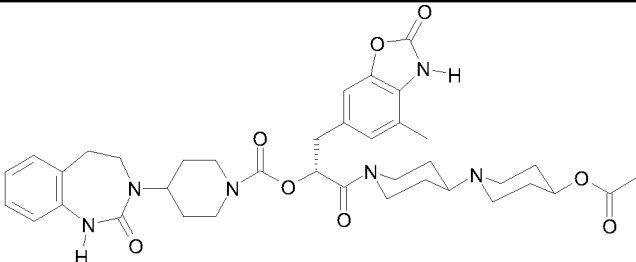
20

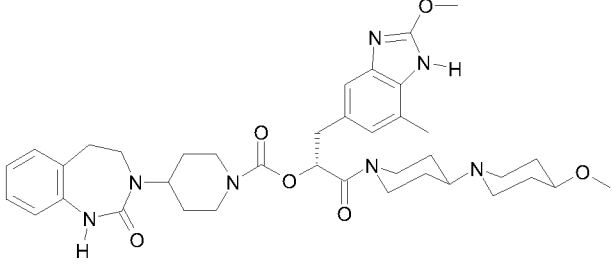
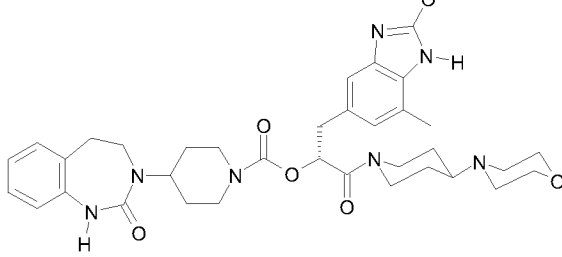
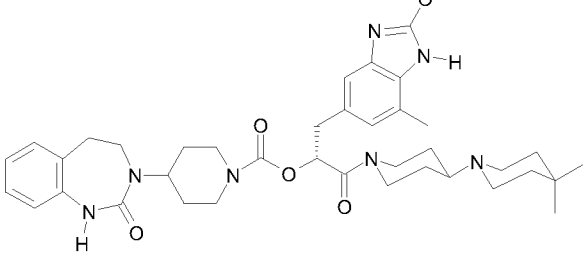
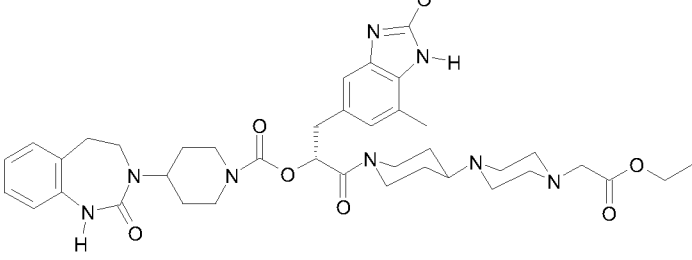
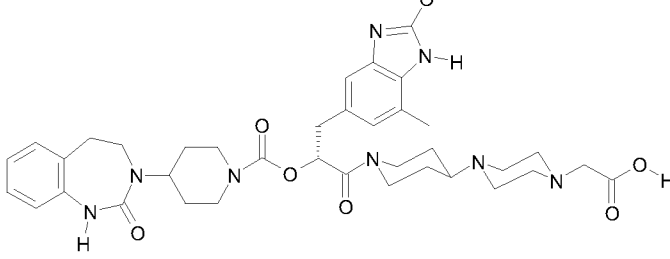
bedeutet,

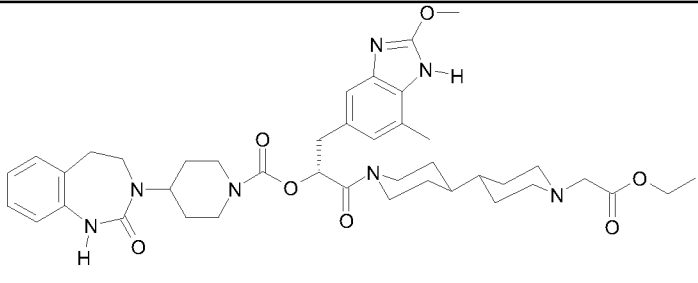
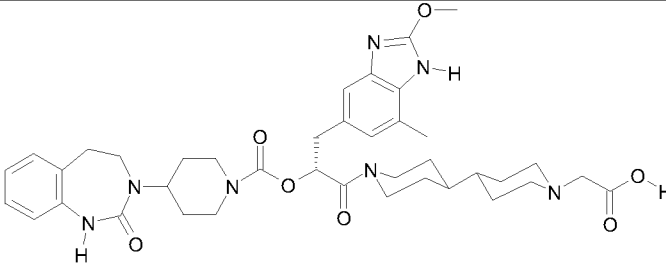
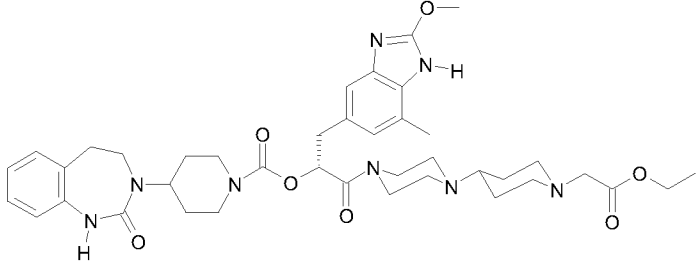
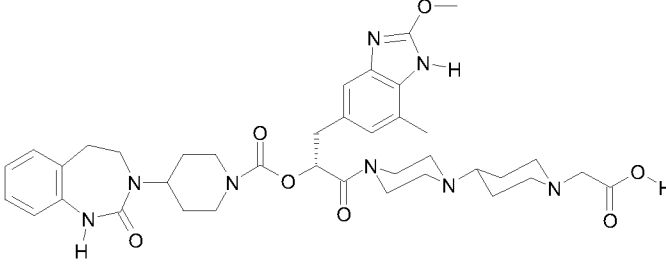
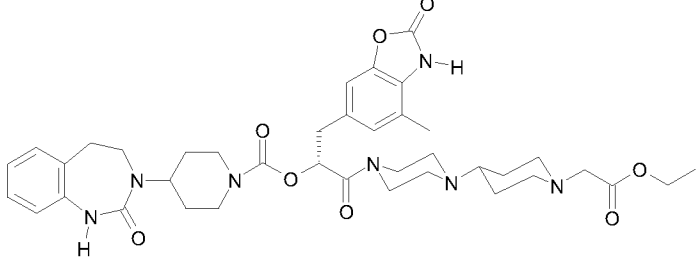
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren

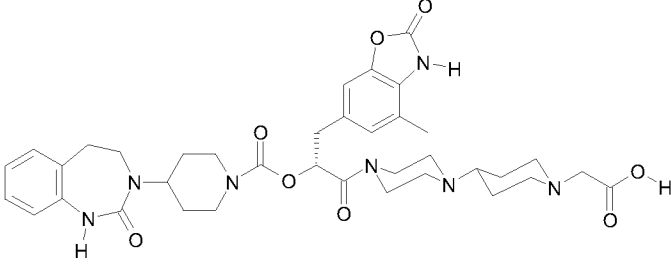
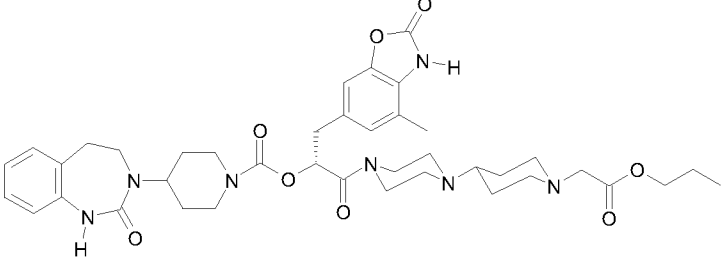
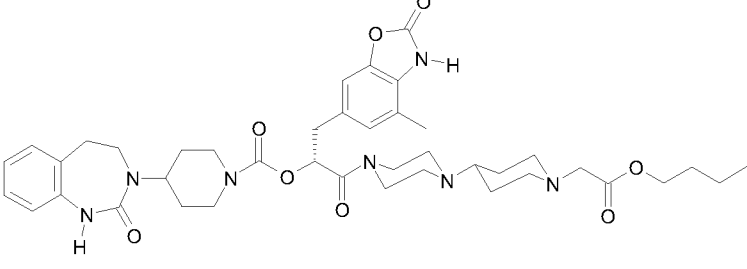
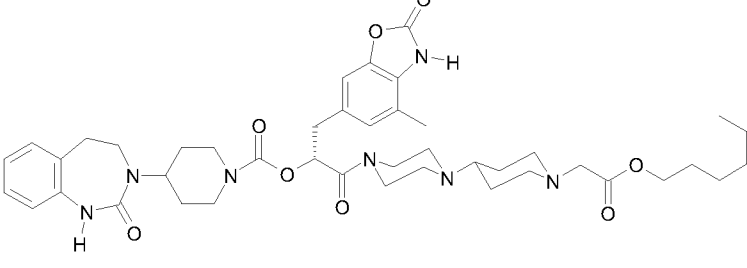
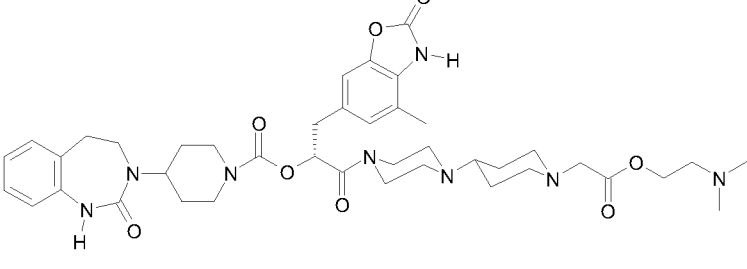
25 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

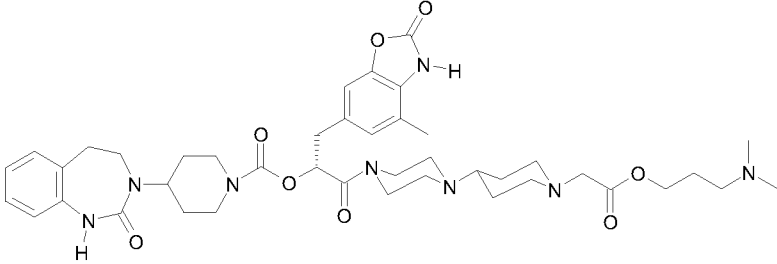
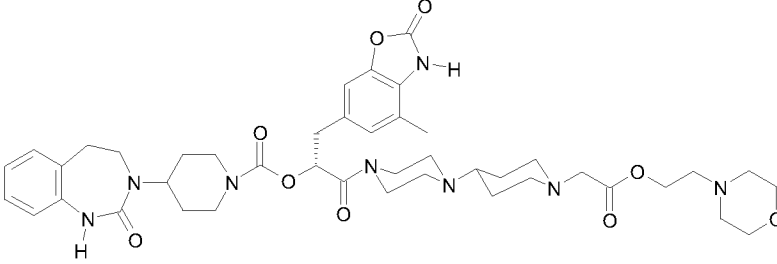
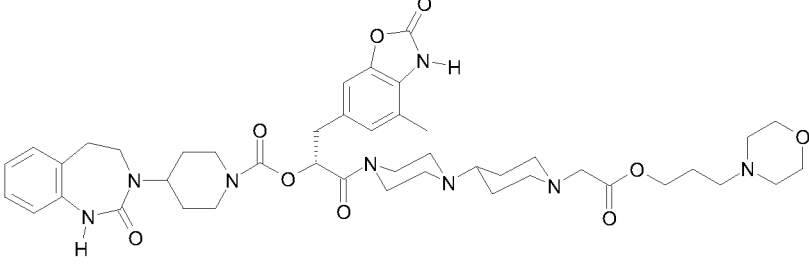
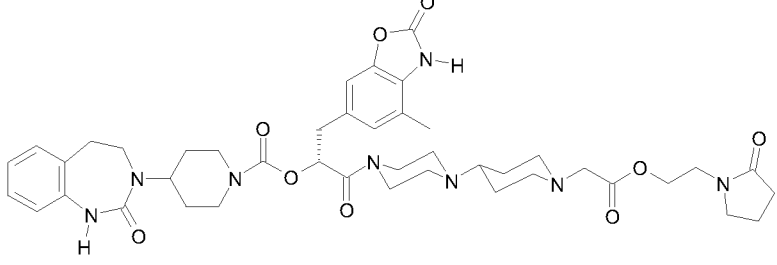
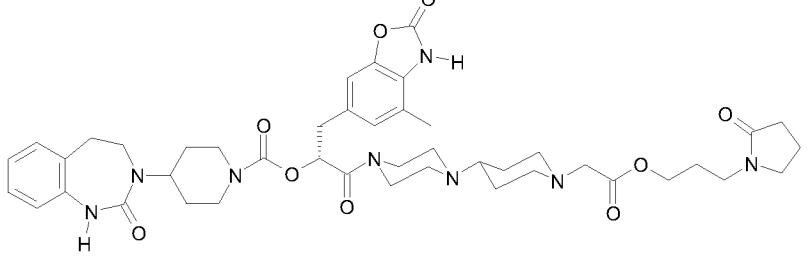
Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I seien beispielsweise weiterhin folgende Verbindungen genannt:

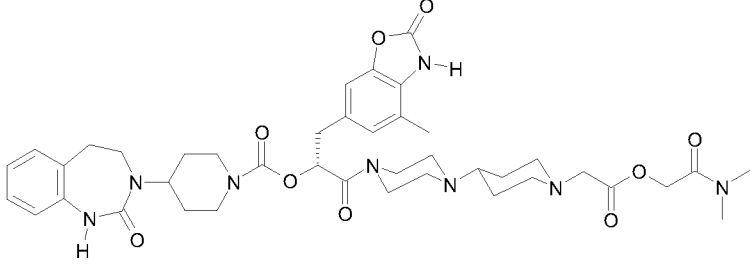
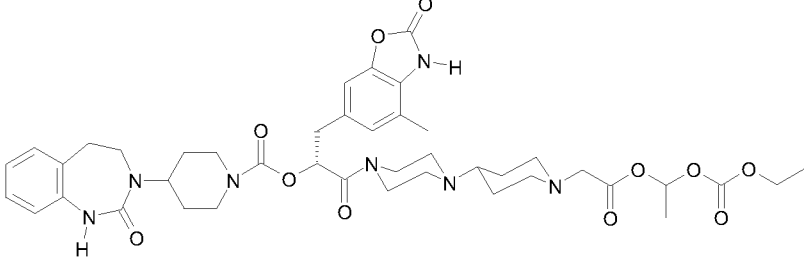
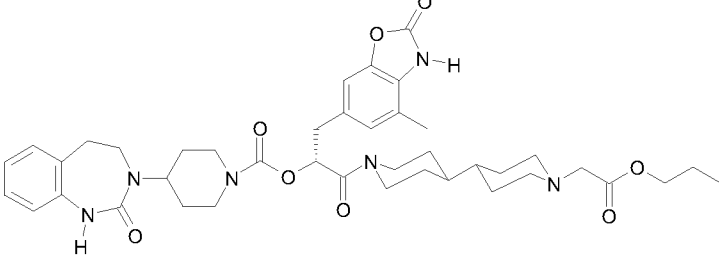
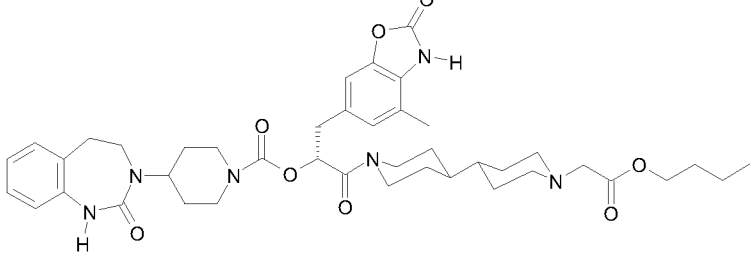
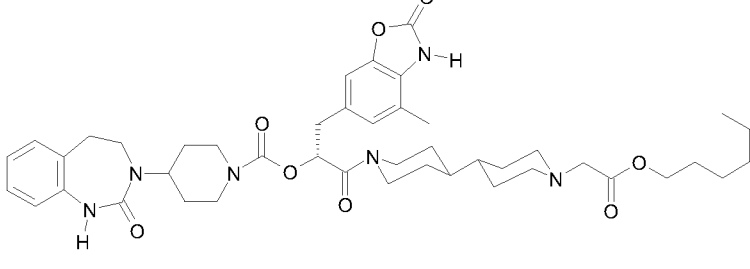
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	

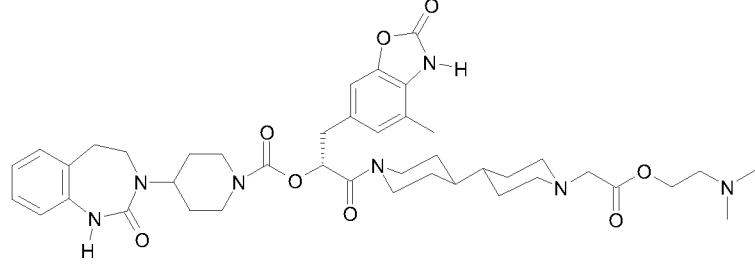
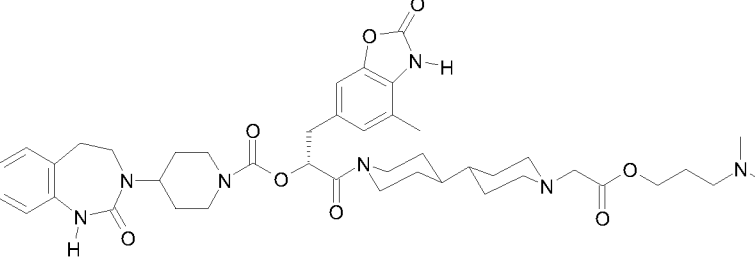
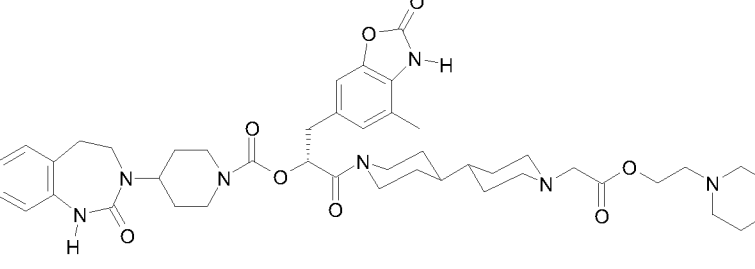
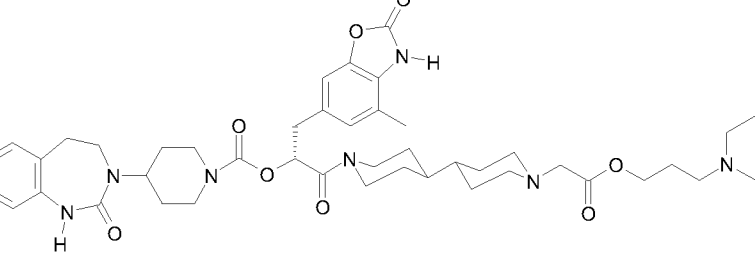
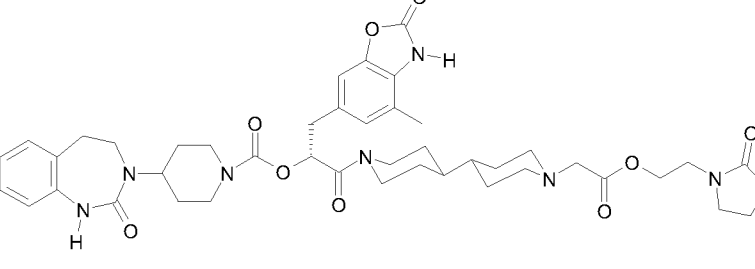
Nr.	Struktur
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	

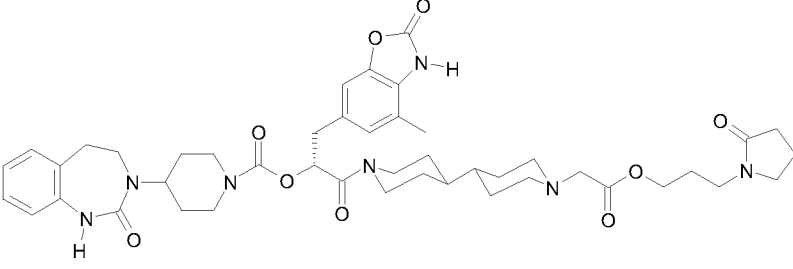
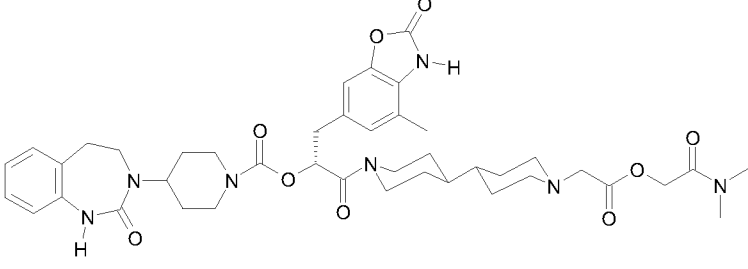
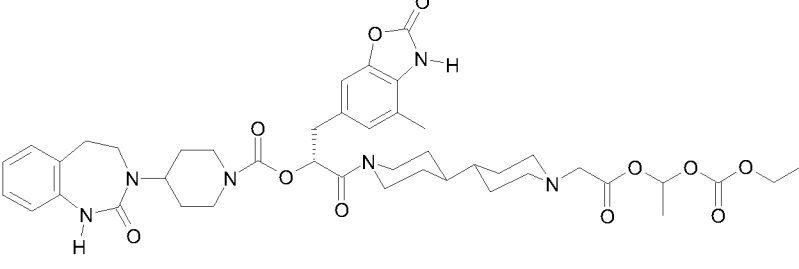
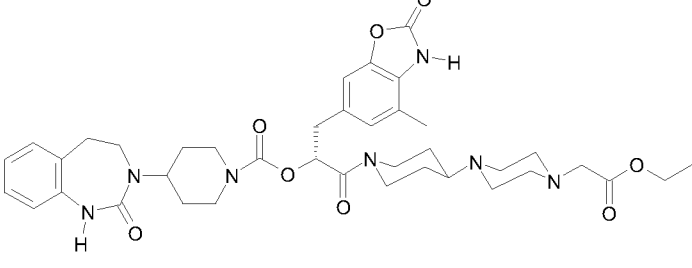
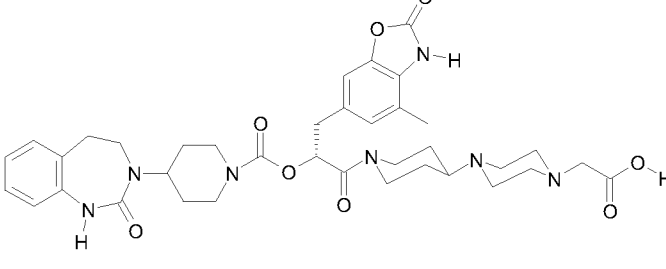
Nr.	Struktur
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

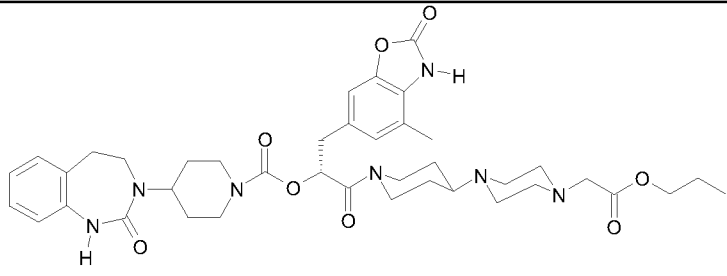
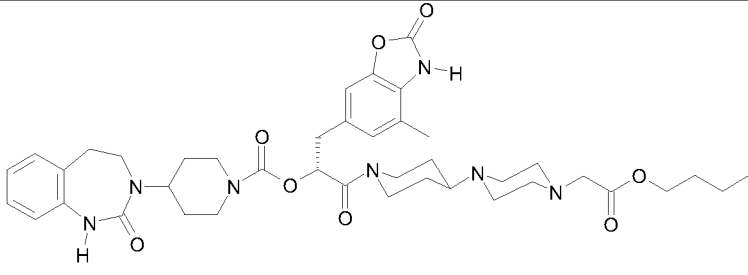
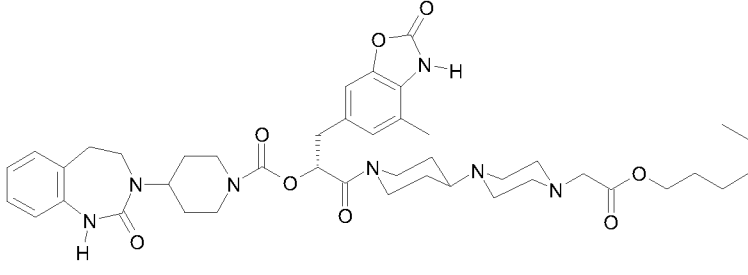
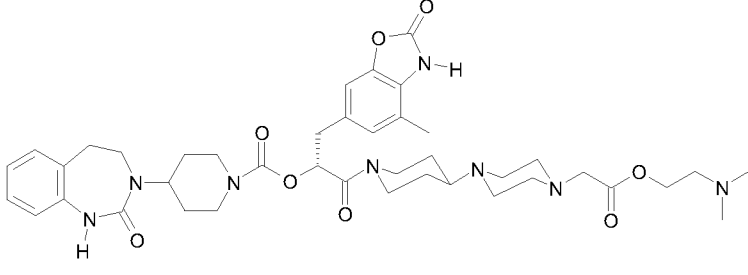
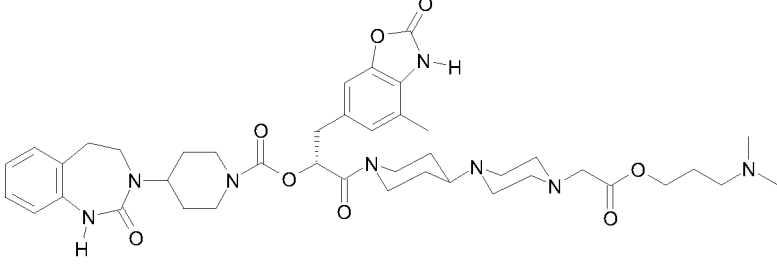
Nr.	Struktur
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	

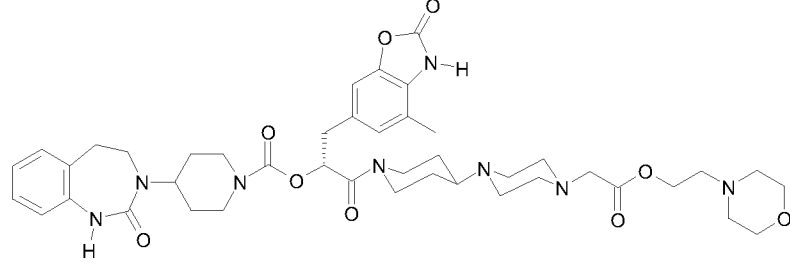
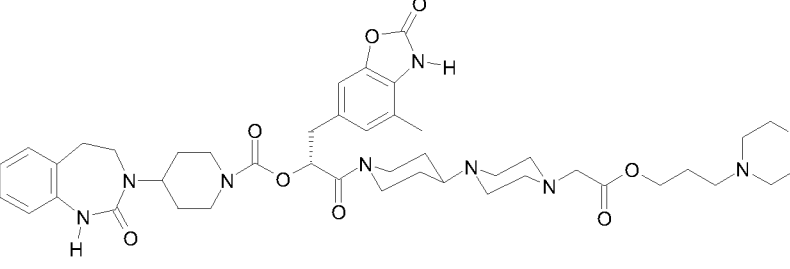
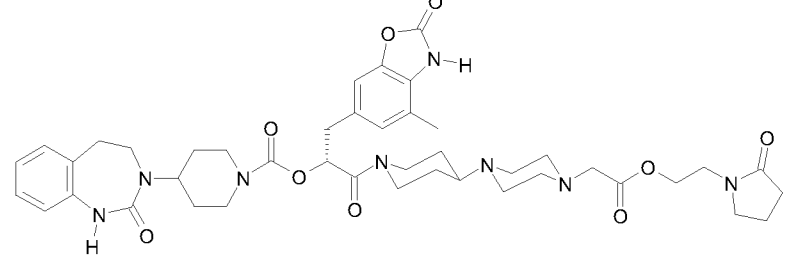
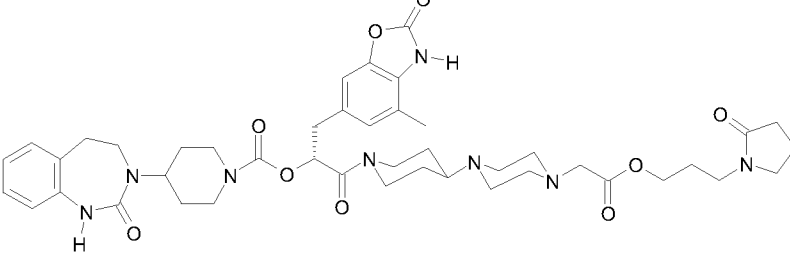
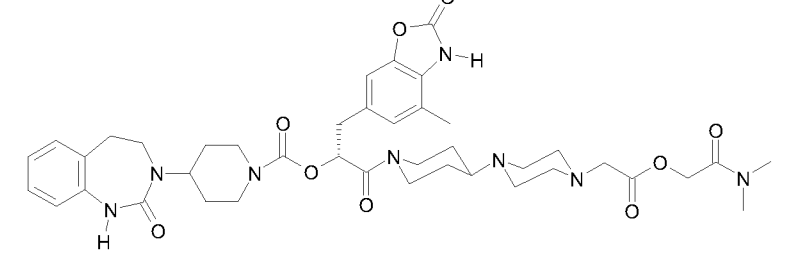
Nr.	Struktur
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	

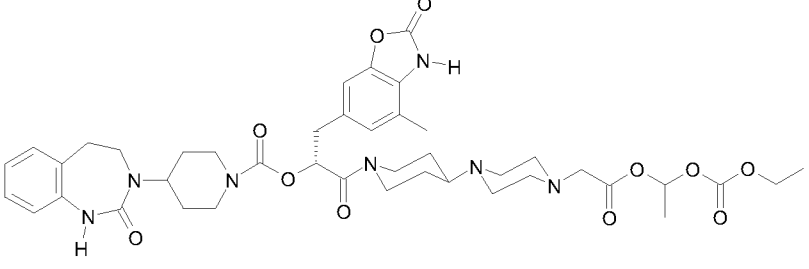
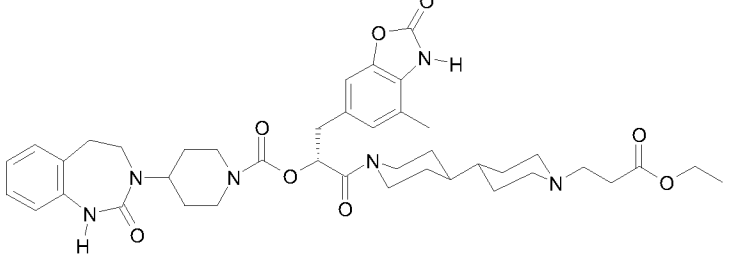
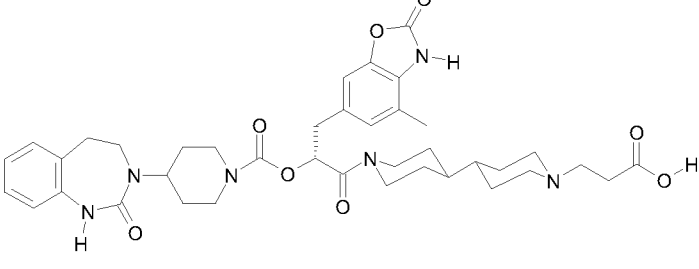
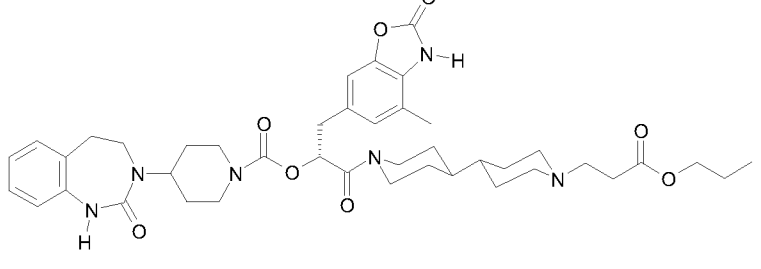
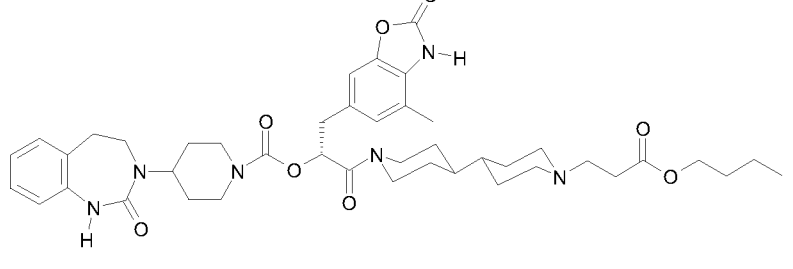
Nr.	Struktur
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

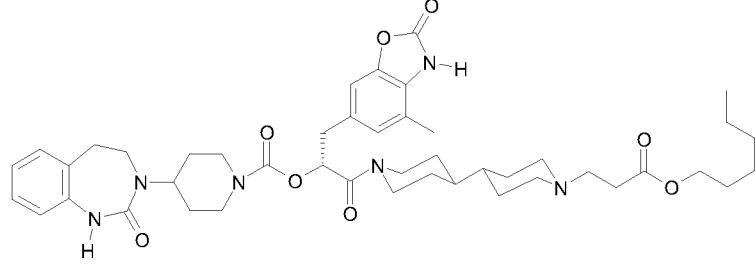
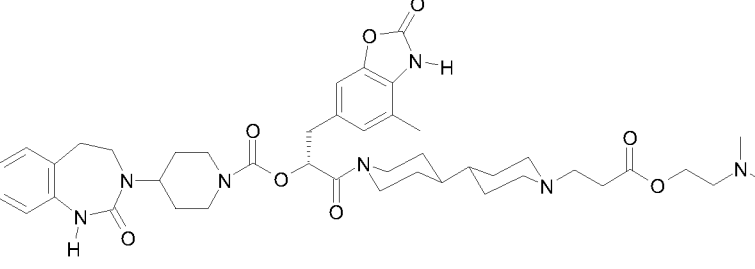
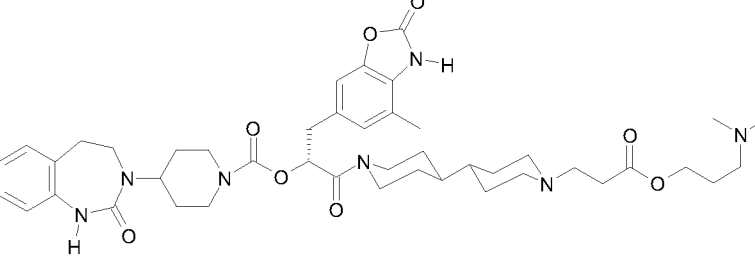
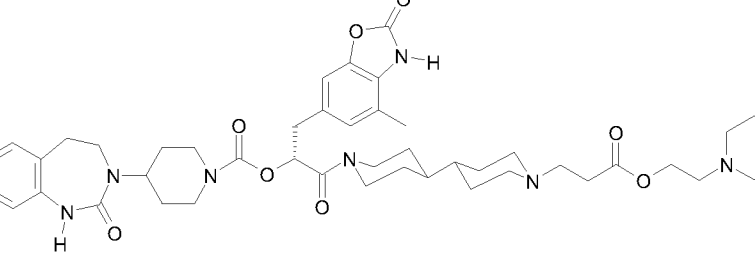
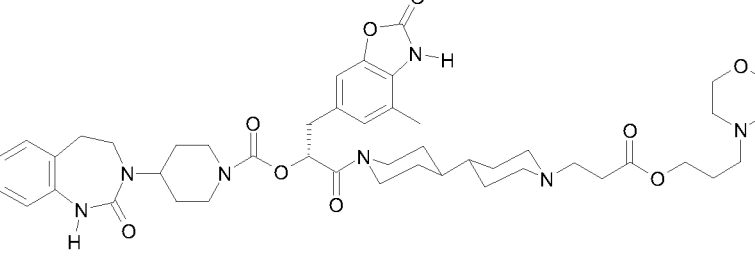
Nr.	Struktur
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	

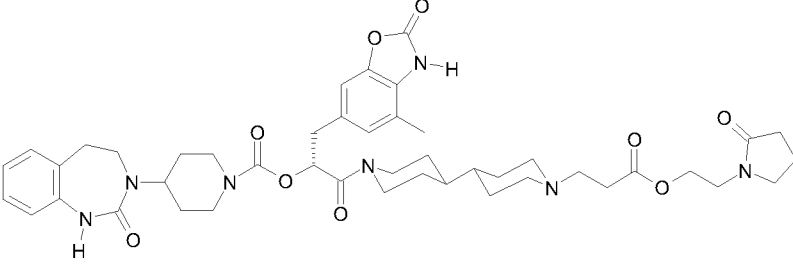
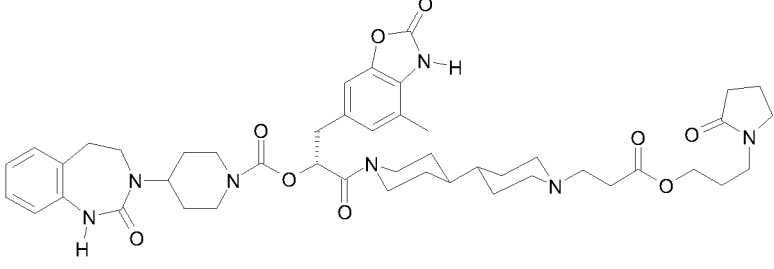
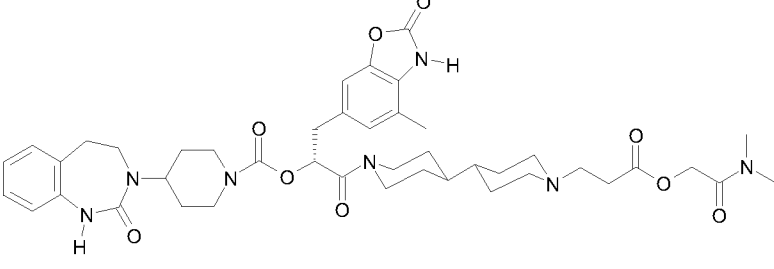
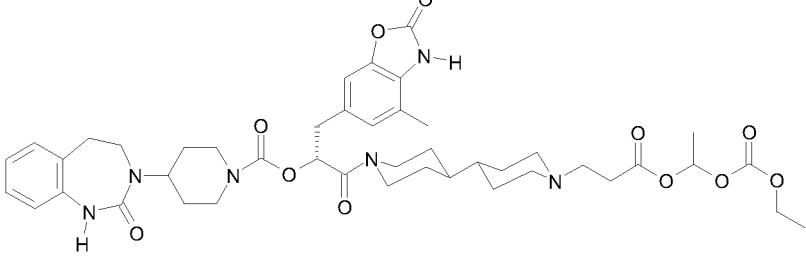
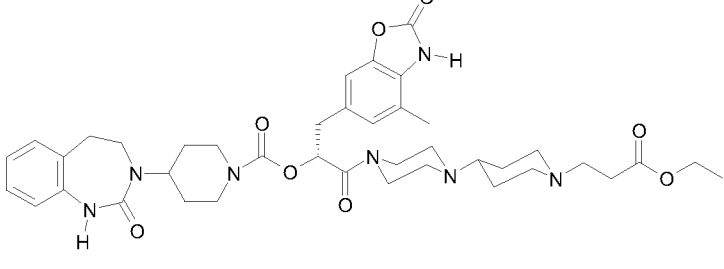
Nr.	Struktur
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	

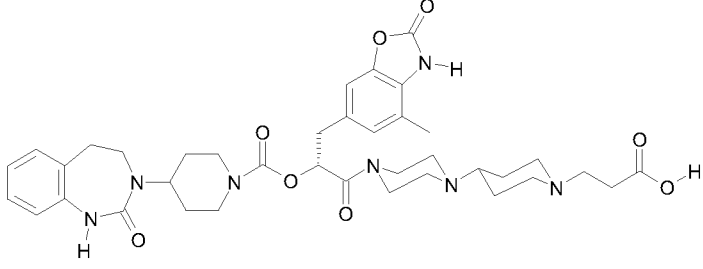
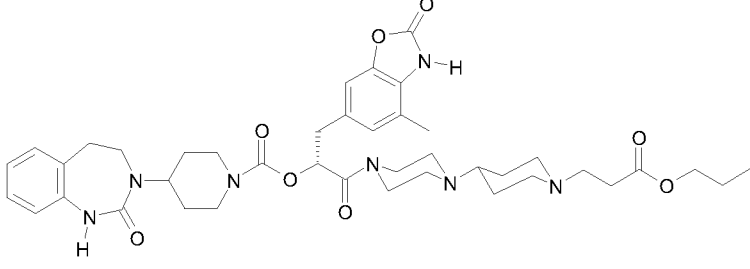
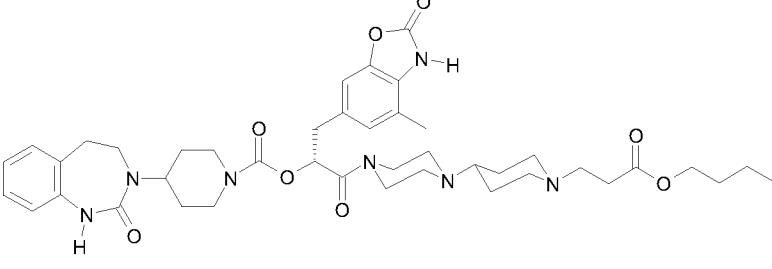
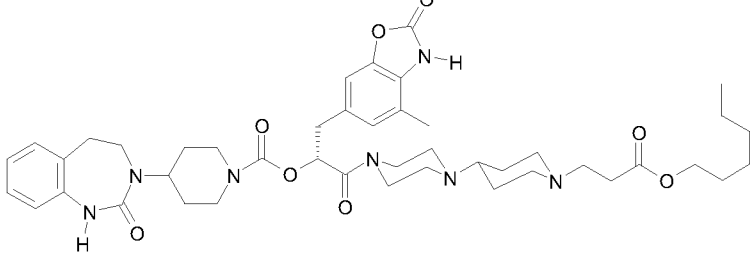
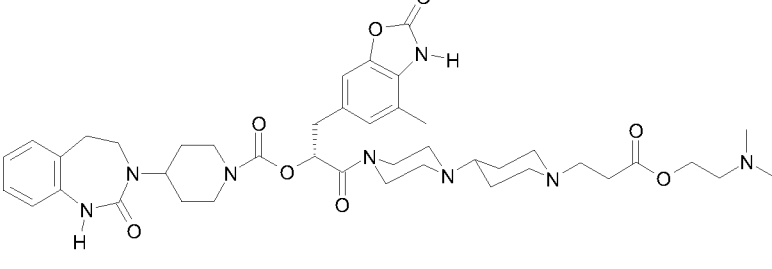
Nr.	Struktur
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	
(44)	

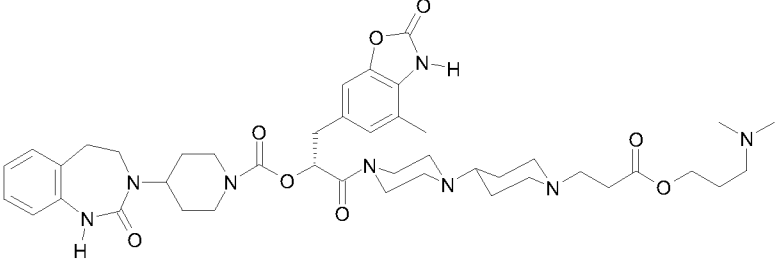
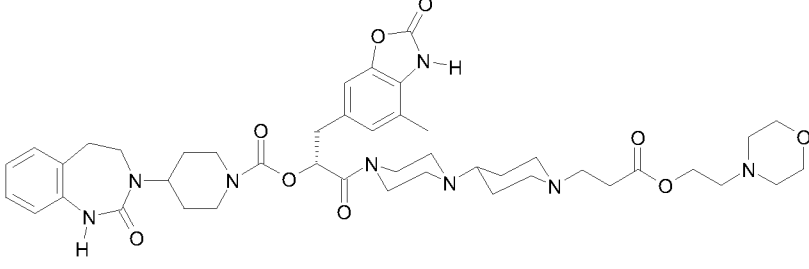
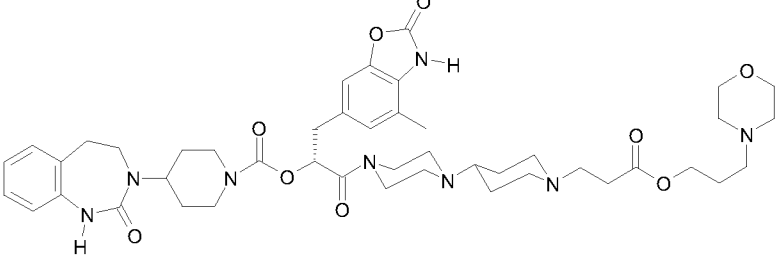
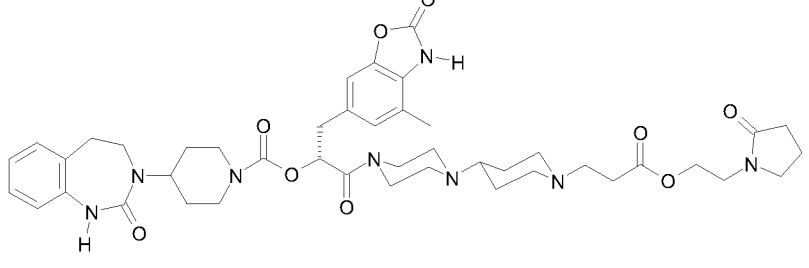
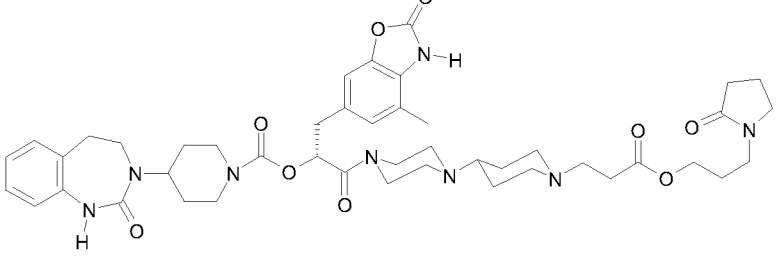
Nr.	Struktur
(45)	
(46)	
(47)	
(48)	
(49)	

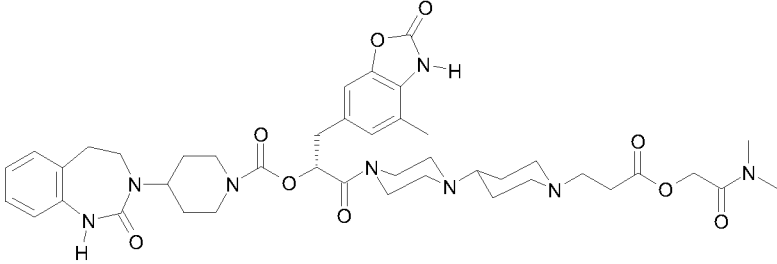
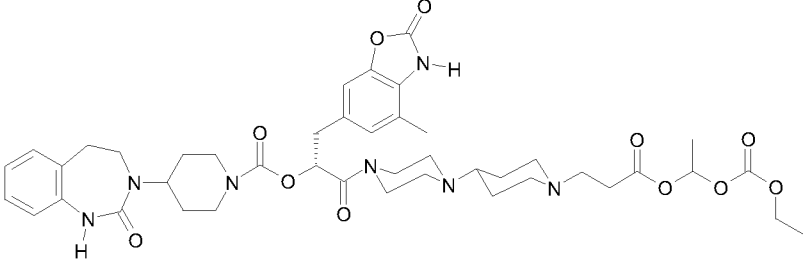
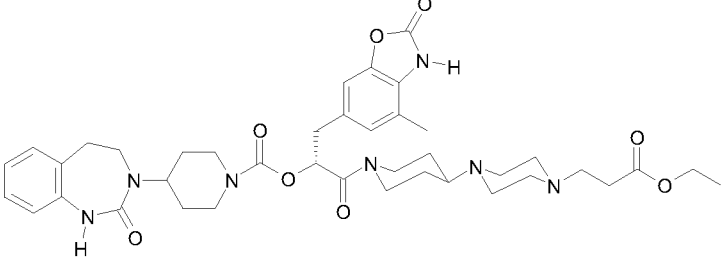
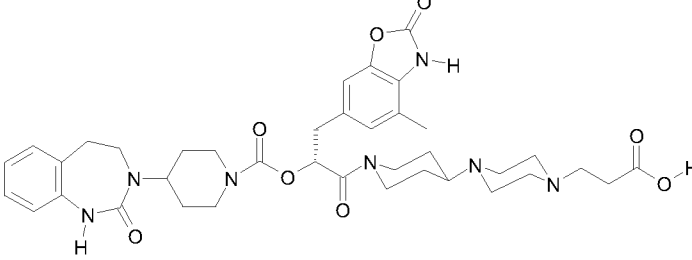
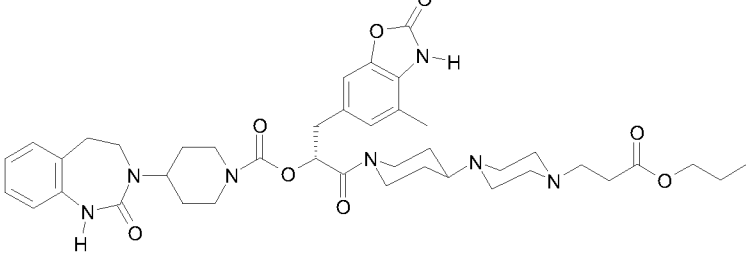
Nr.	Struktur
(50)	
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	

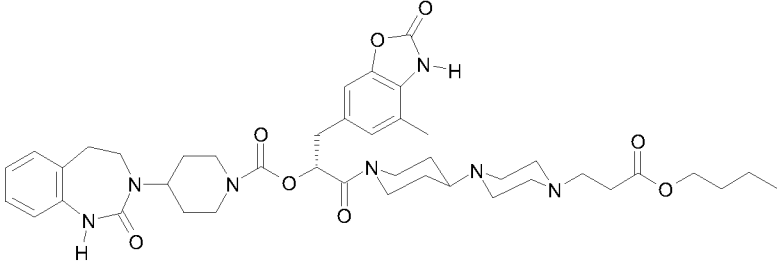
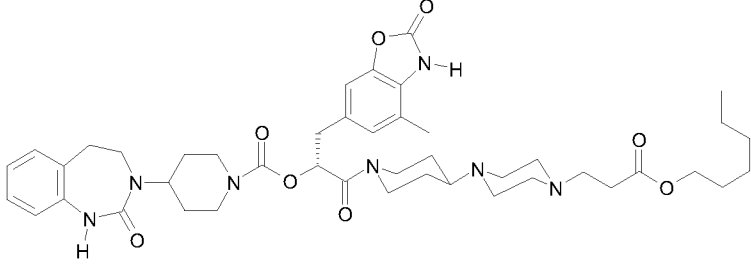
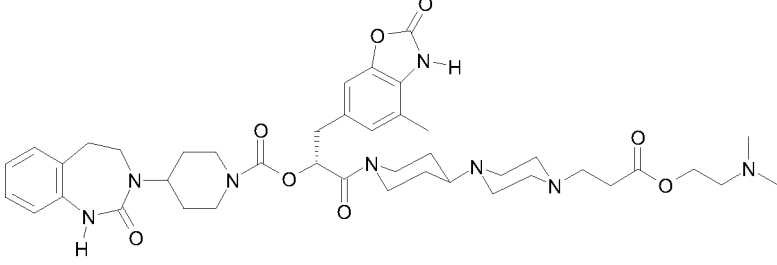
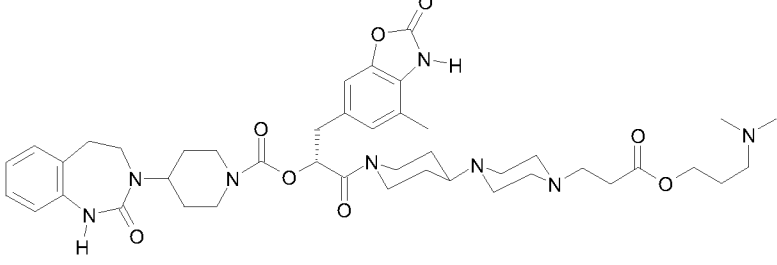
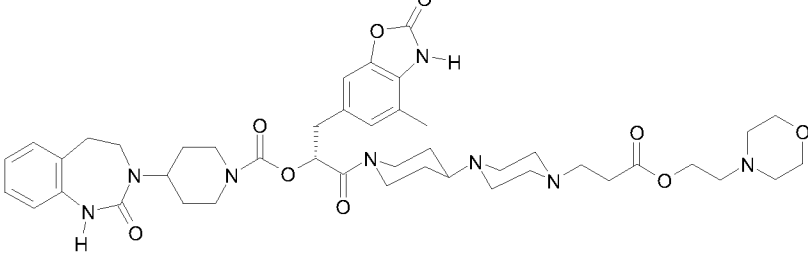
Nr.	Struktur
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	

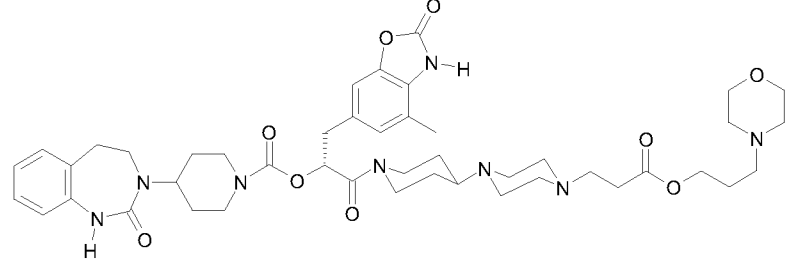
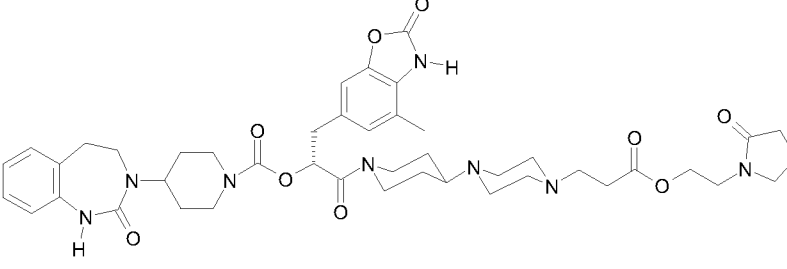
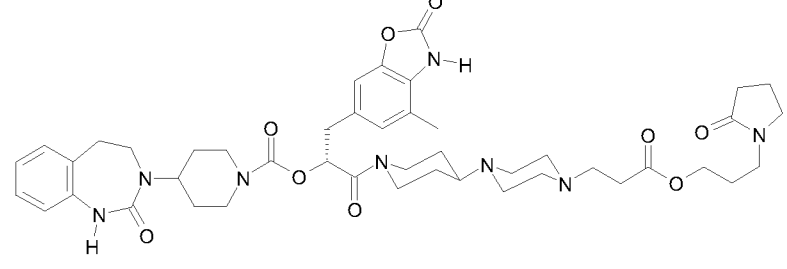
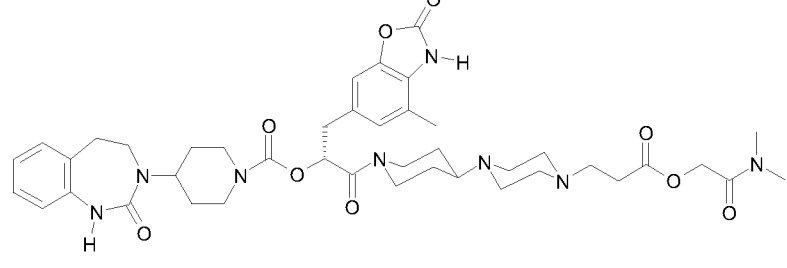
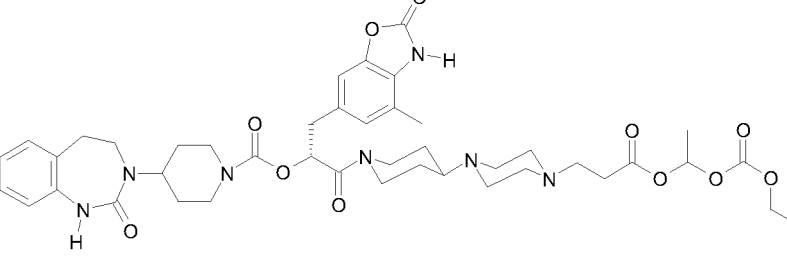
Nr.	Struktur
(60)	
(61)	
(62)	
(16)	
(63)	

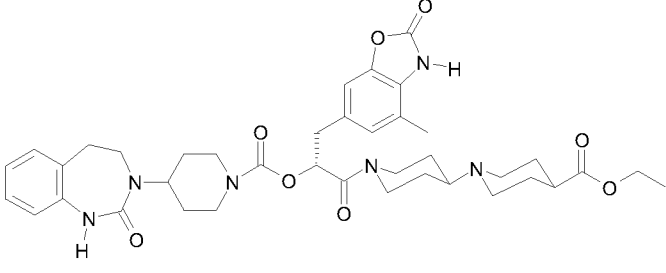
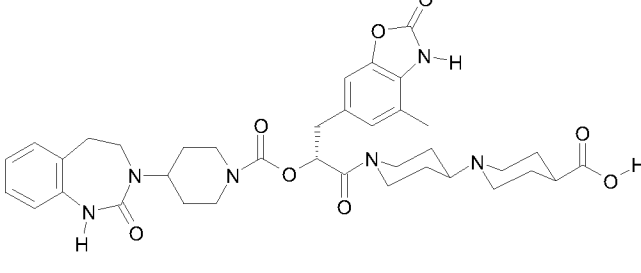
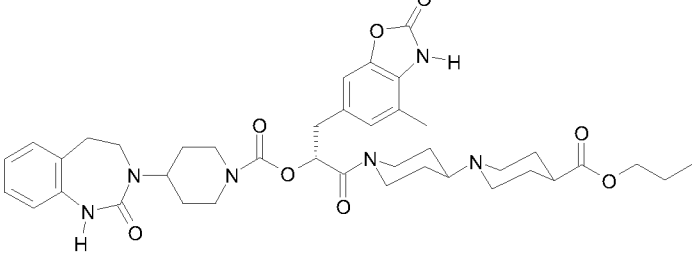
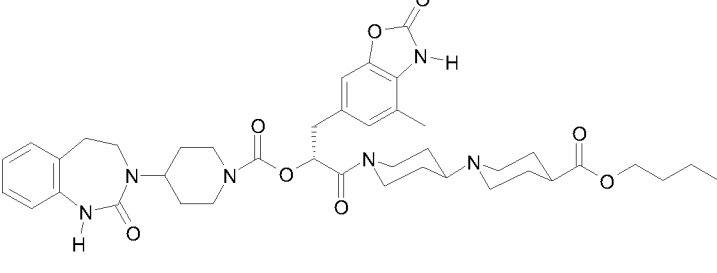
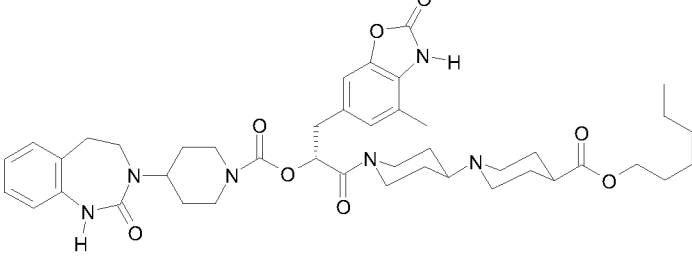
Nr.	Struktur
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	
(68)	

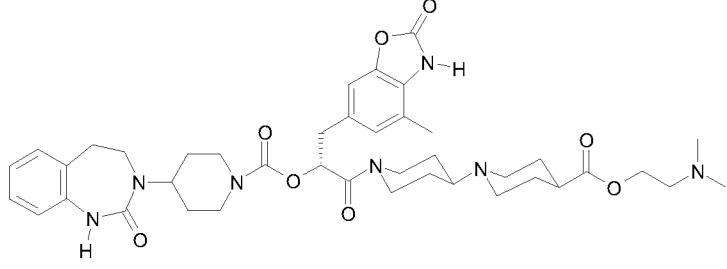
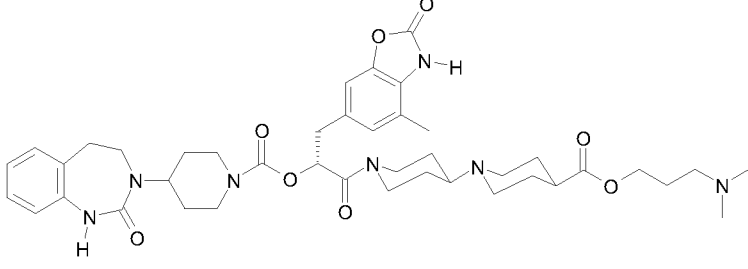
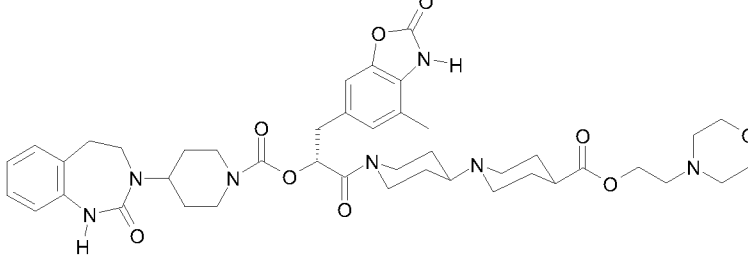
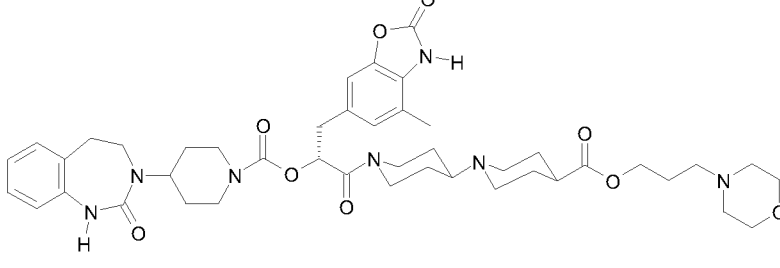
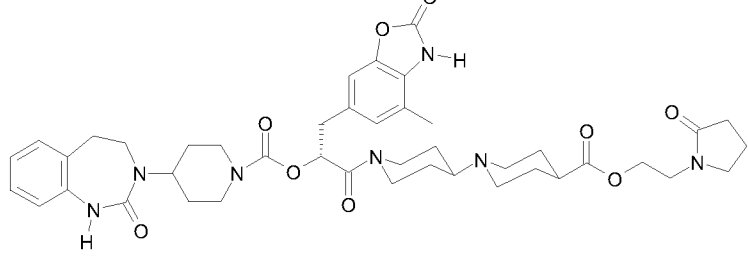
Nr.	Struktur
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	

Nr.	Struktur
(74)	
(75)	
(76)	
(77)	
(78)	

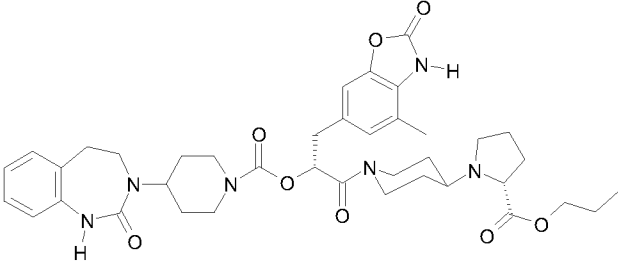
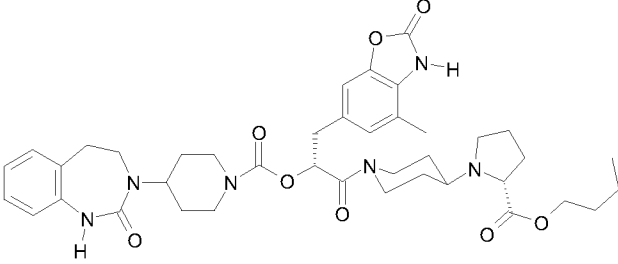
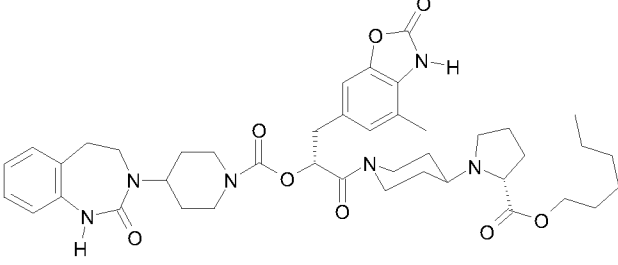
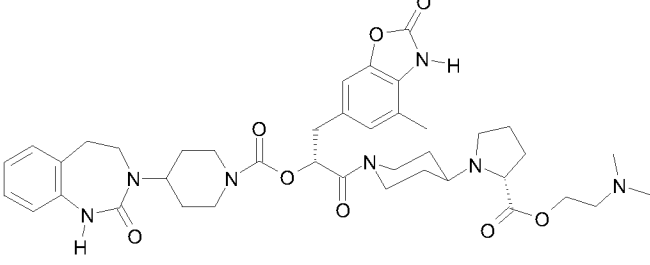
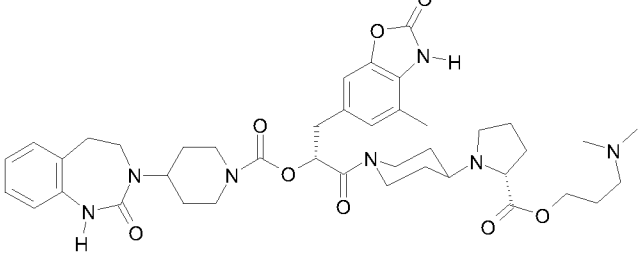
Nr.	Struktur
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	

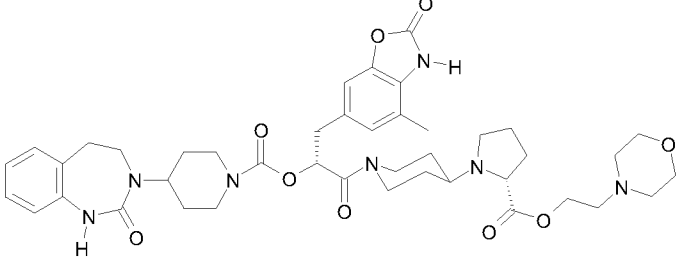
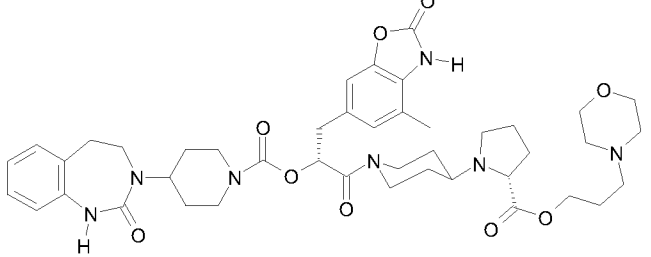
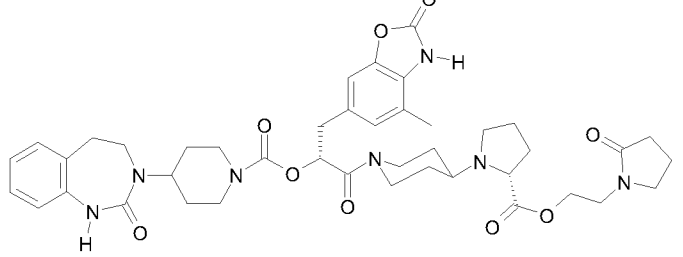
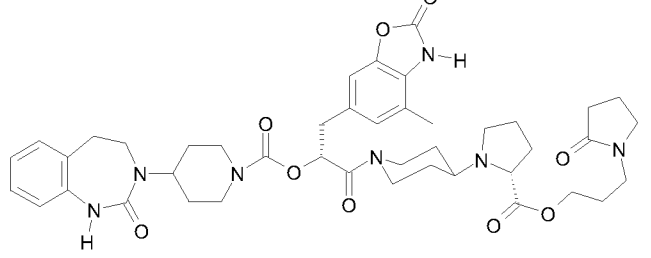
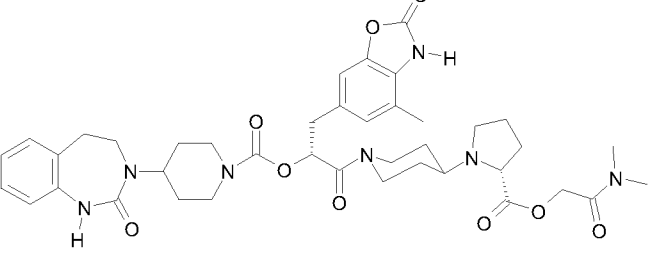
Nr.	Struktur
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	
(88)	

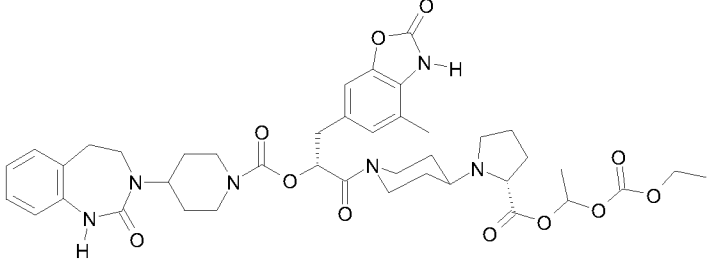
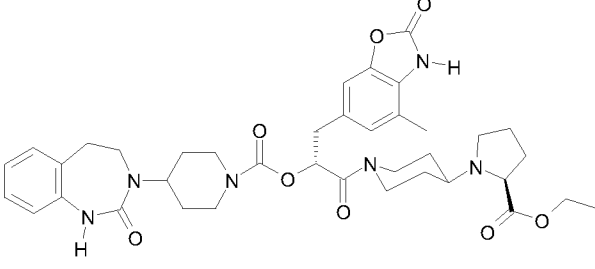
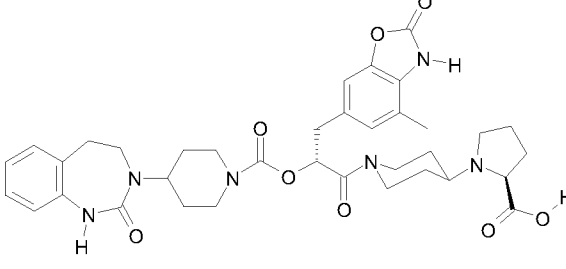
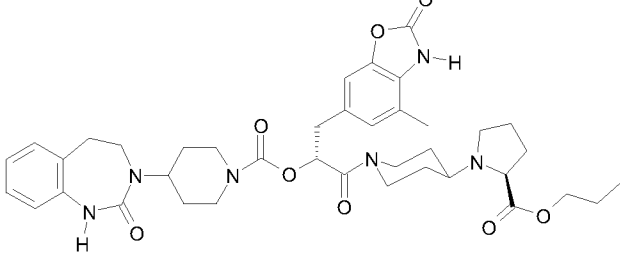
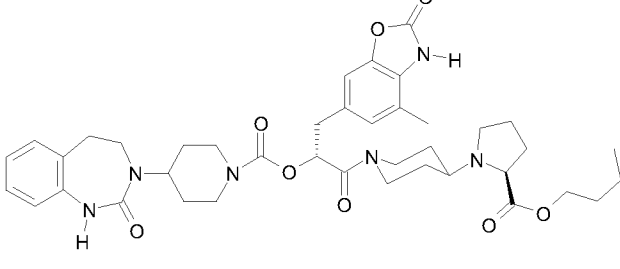
Nr.	Struktur
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	
(93)	

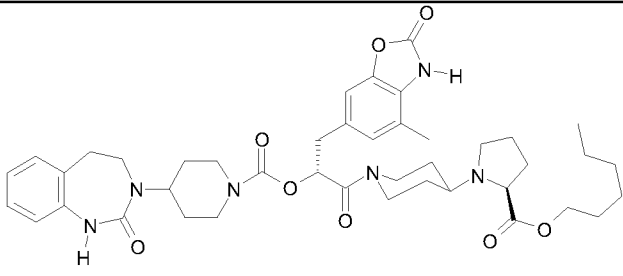
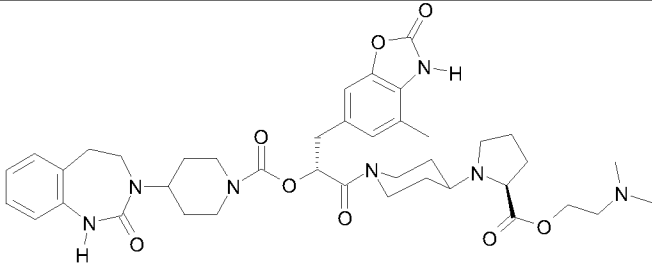
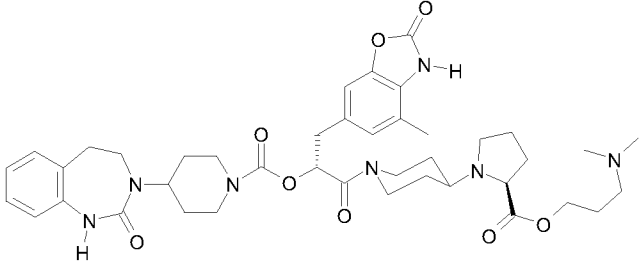
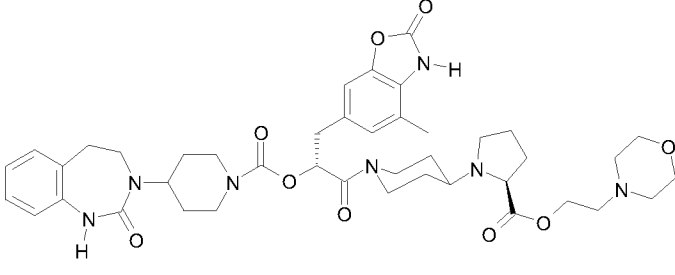
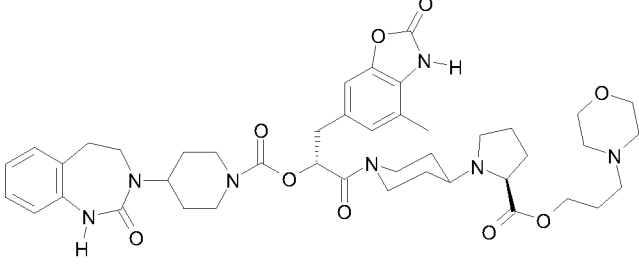
Nr.	Struktur
(94)	
(95)	
(96)	
(97)	
(98)	

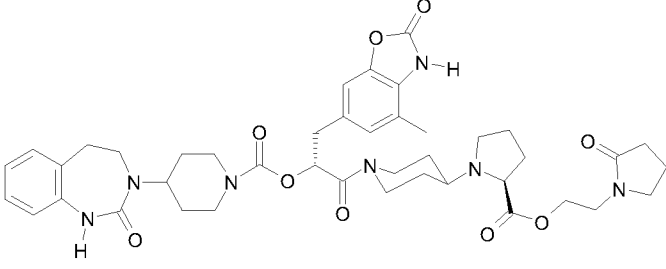
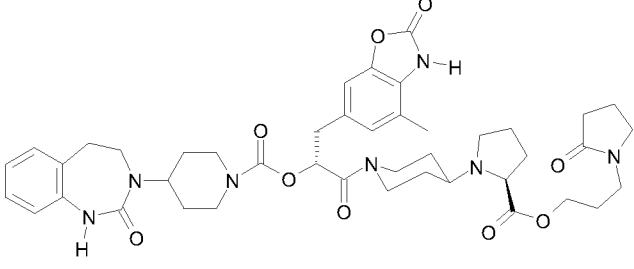
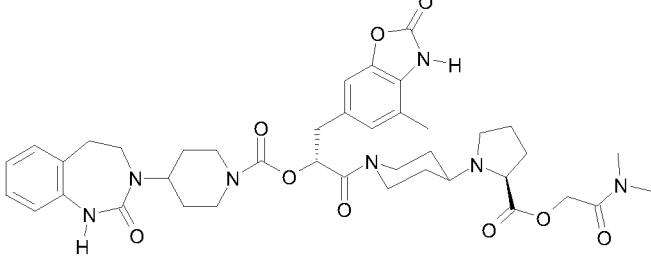
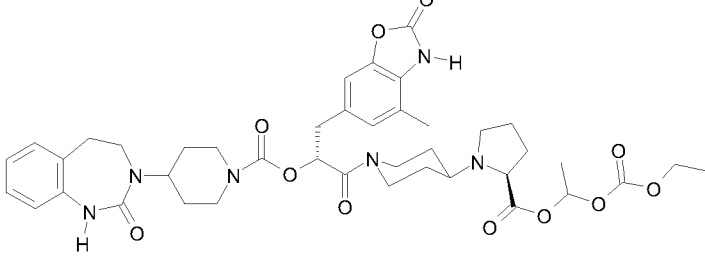
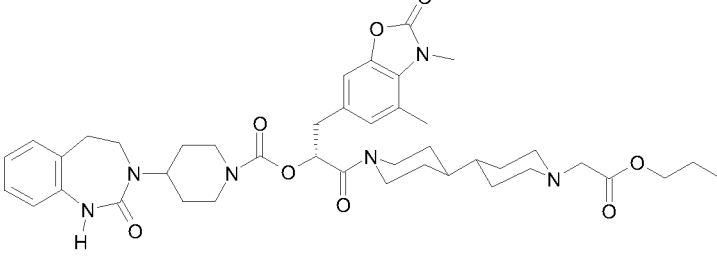
Nr.	Struktur
(99)	
(100)	
(101)	
(102)	
(103)	

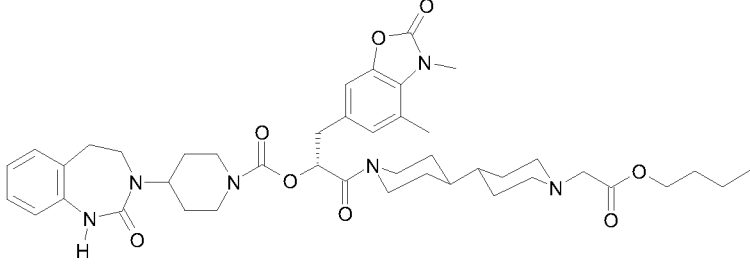
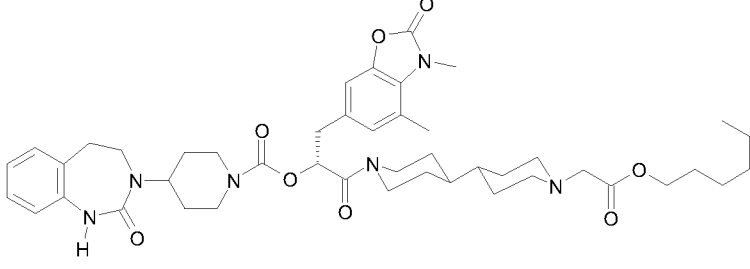
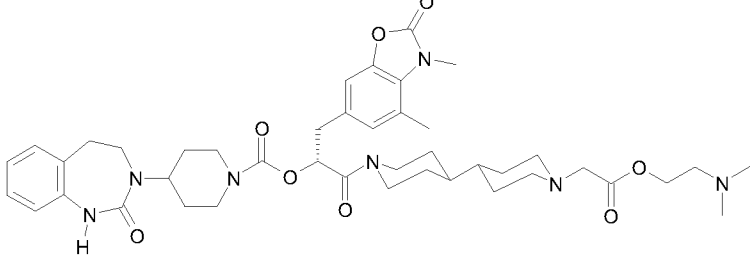
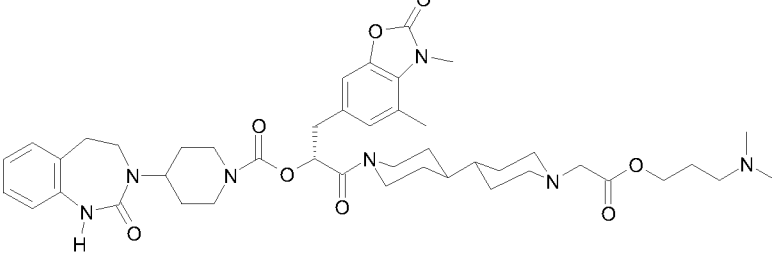
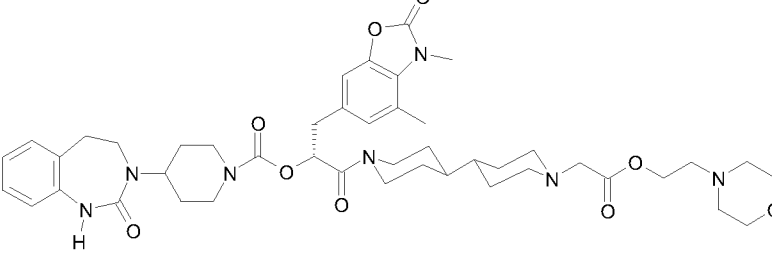
Nr.	Struktur
(104)	
(105)	
(106)	
(107)	
(108)	

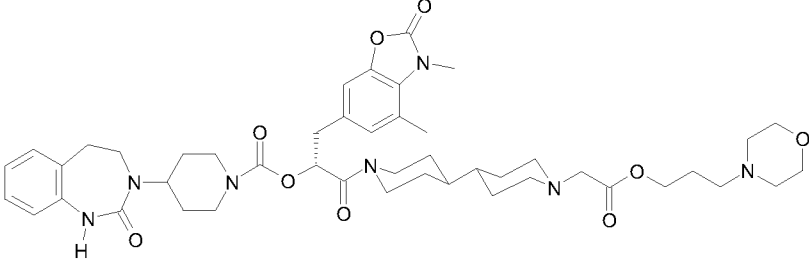
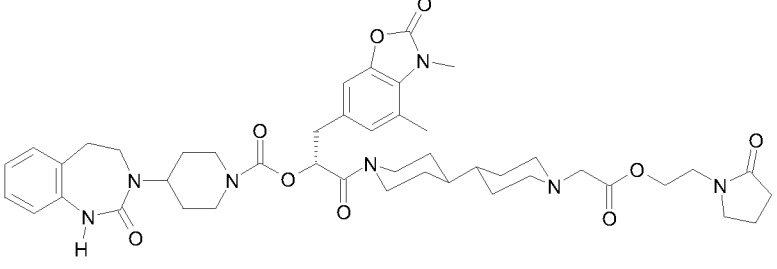
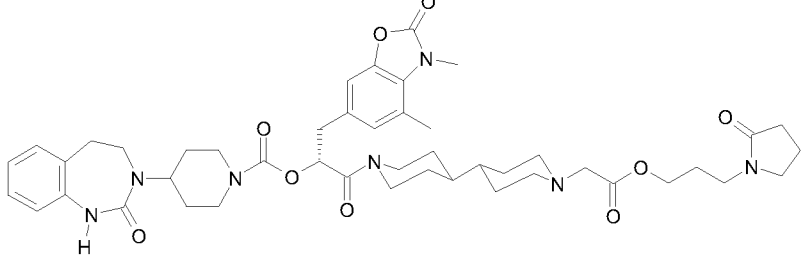
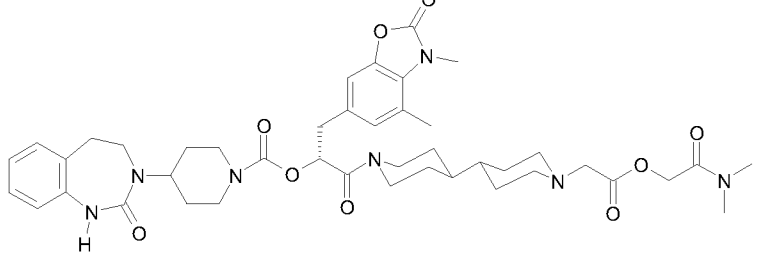
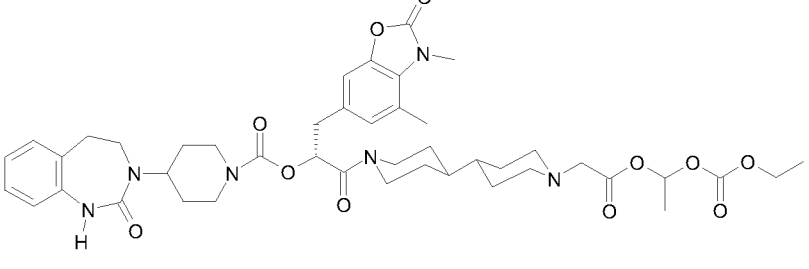
Nr.	Struktur
(109)	
(110)	
(111)	
(112)	
(113)	

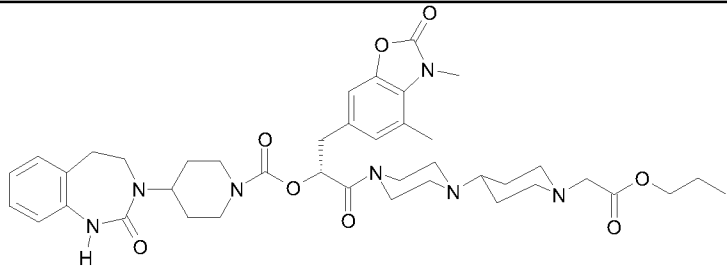
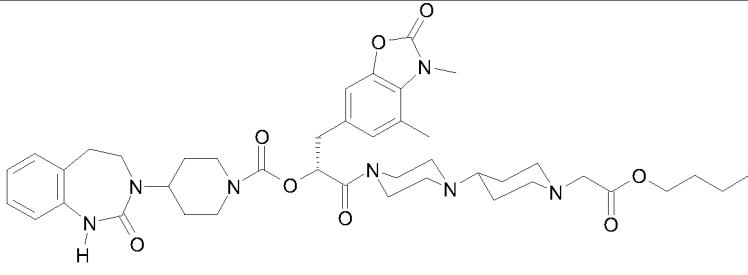
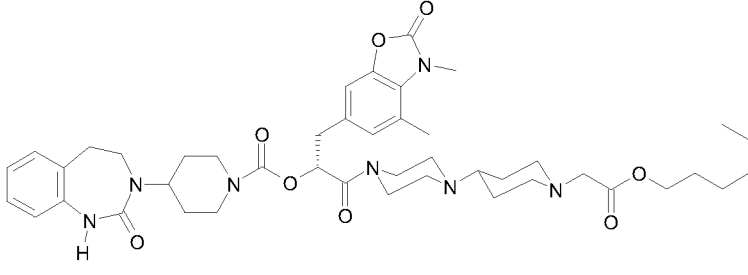
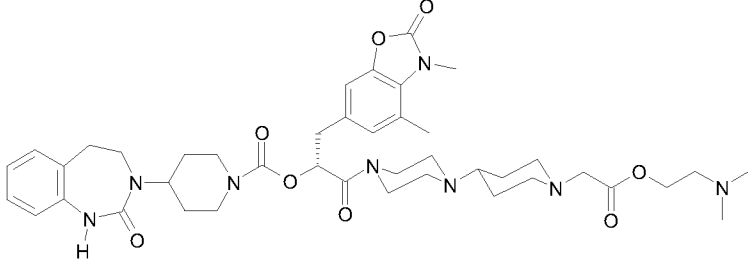
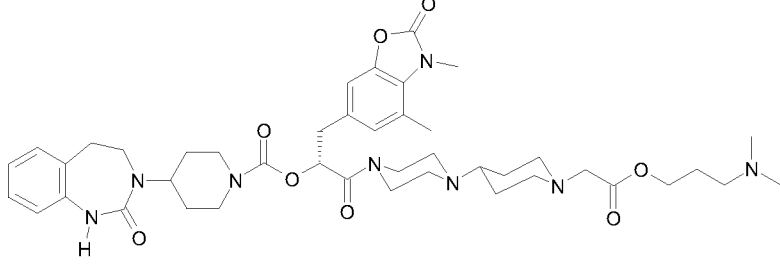
Nr.	Struktur
(114)	
(115)	
(116)	
(117)	
(118)	

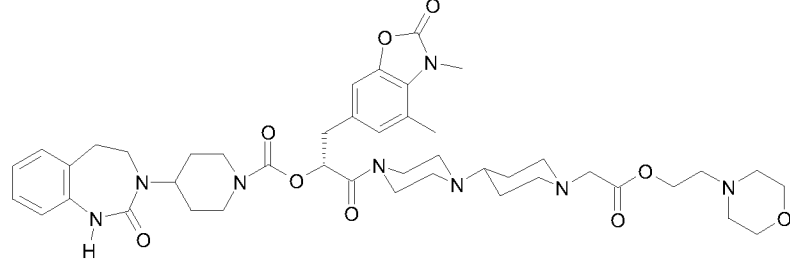
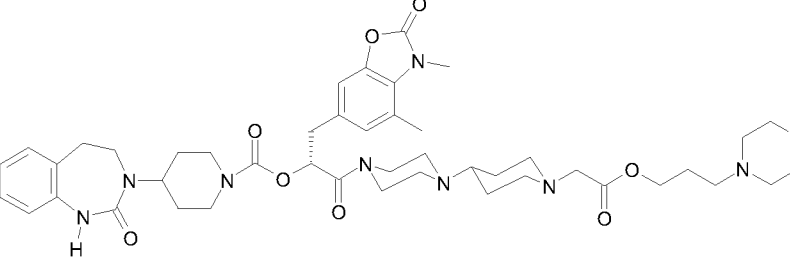
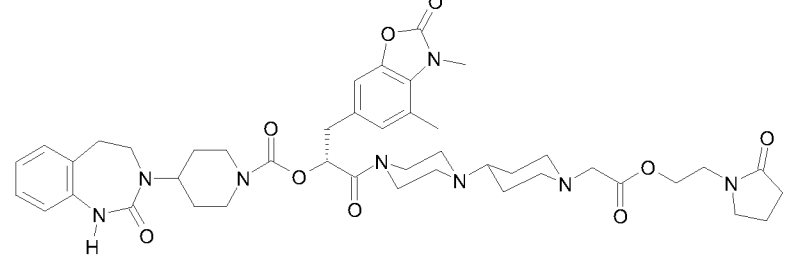
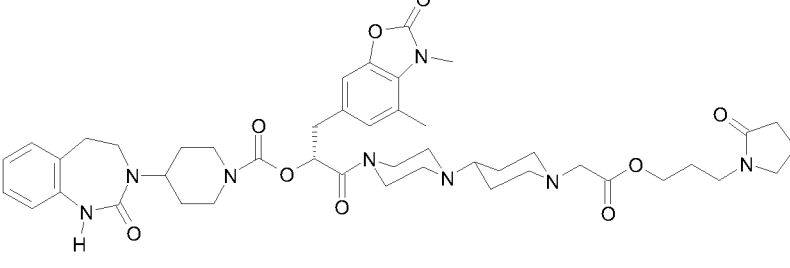
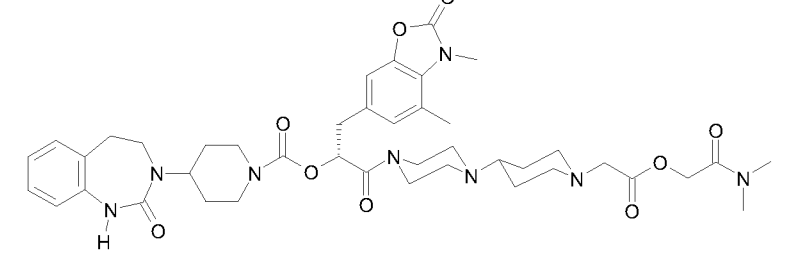
Nr.	Struktur
(119)	
(120)	
(121)	
(122)	
(123)	

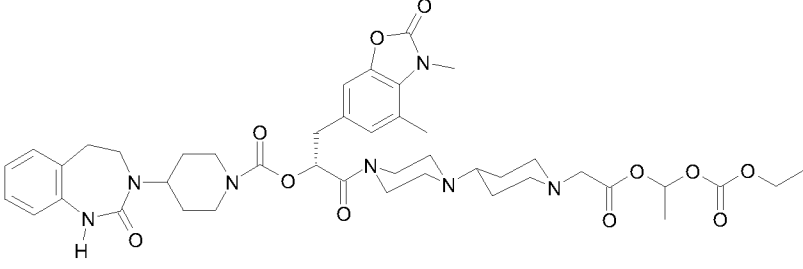
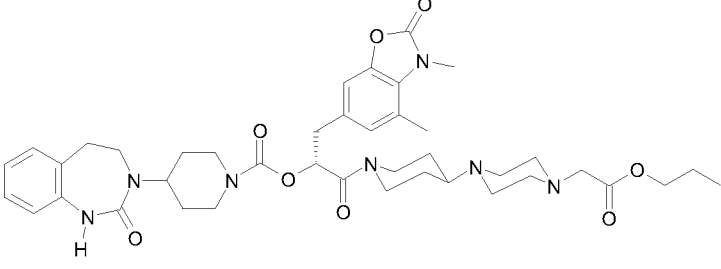
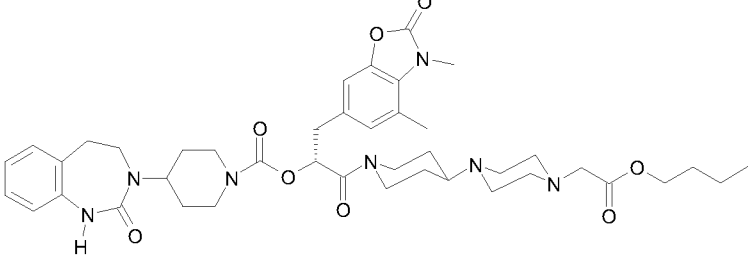
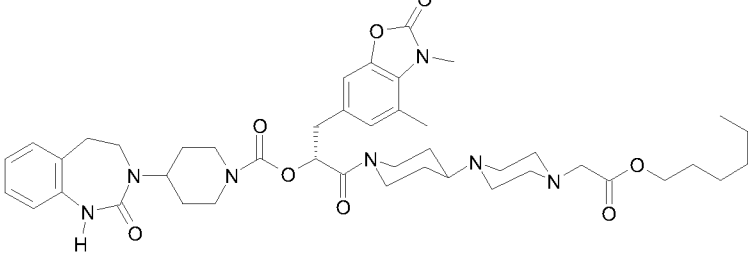
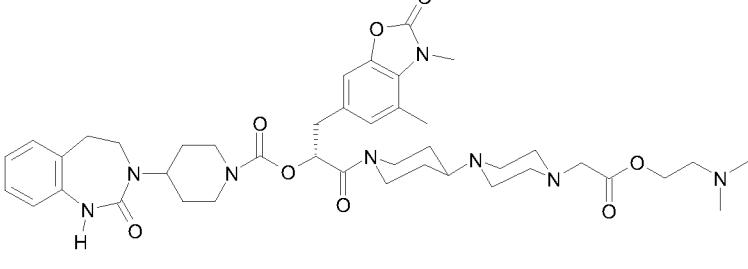
Nr.	Struktur
(124)	
(125)	
(126)	
(127)	
(128)	

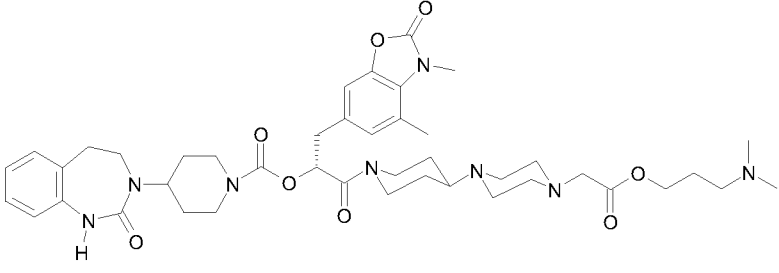
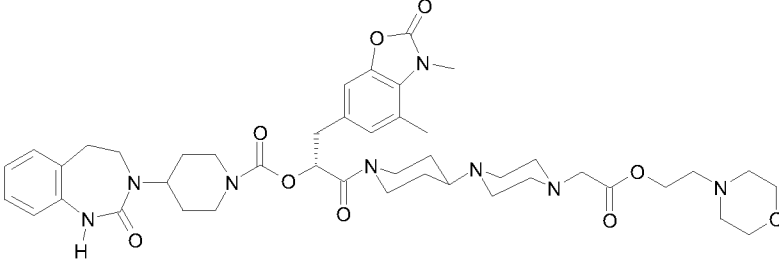
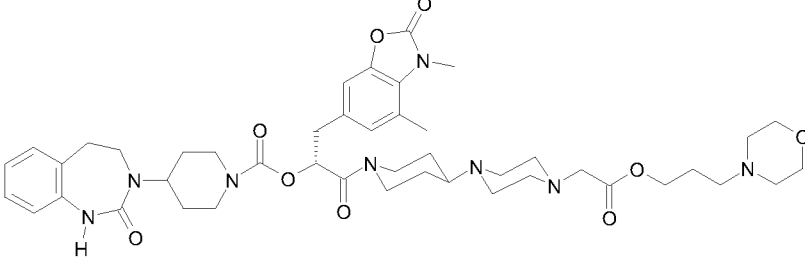
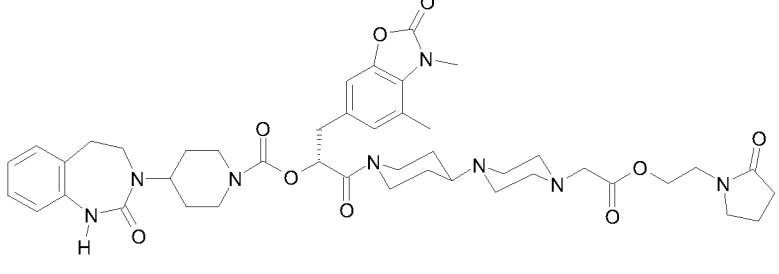
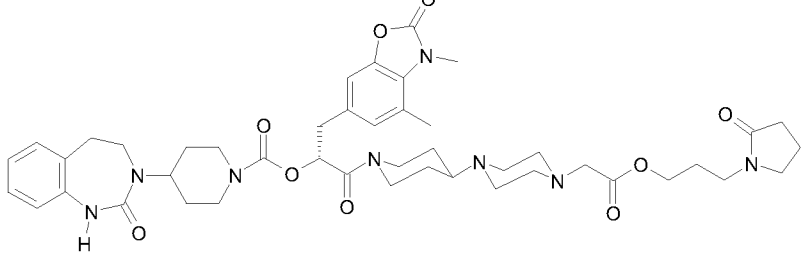
Nr.	Struktur
(129)	
(130)	
(131)	
(132)	
(133)	

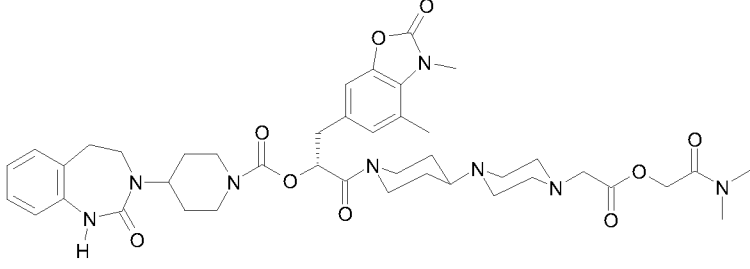
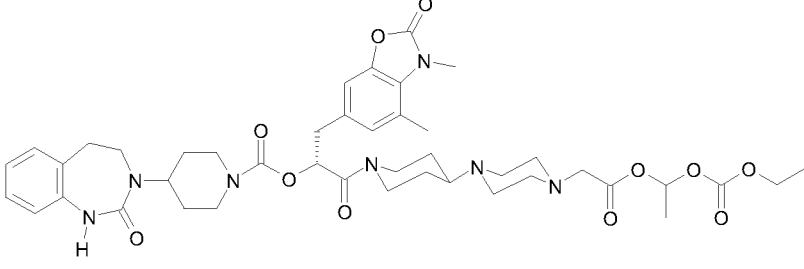
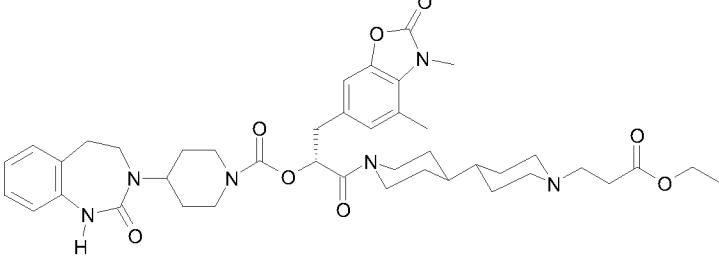
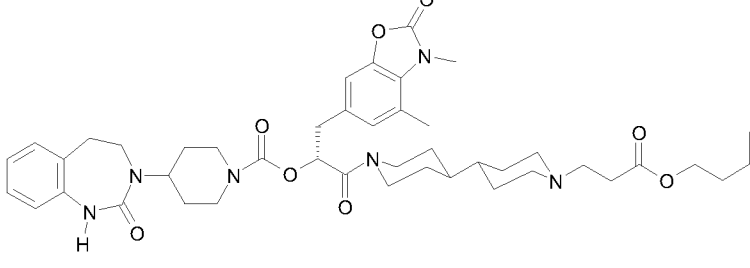
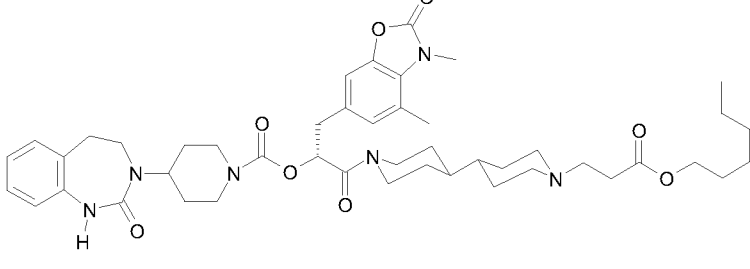
Nr.	Struktur
(134)	
(135)	
(136)	
(137)	
(138)	

Nr.	Struktur
(139)	
(140)	
(141)	
(142)	
(143)	

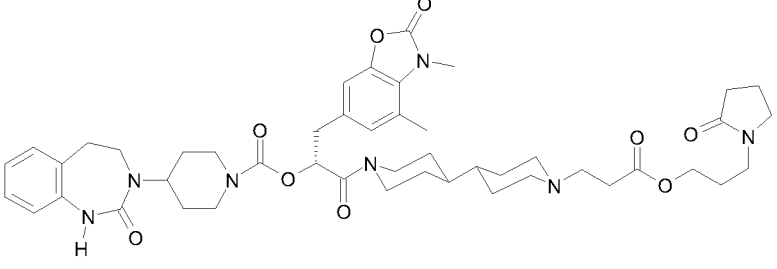
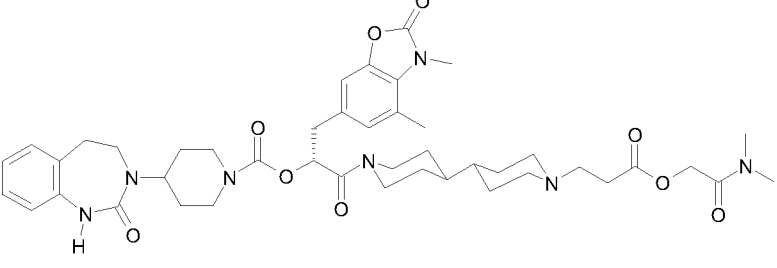
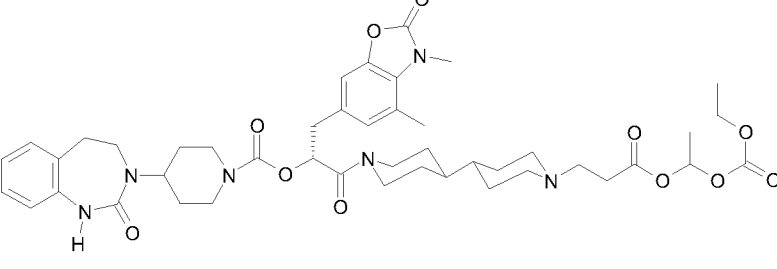
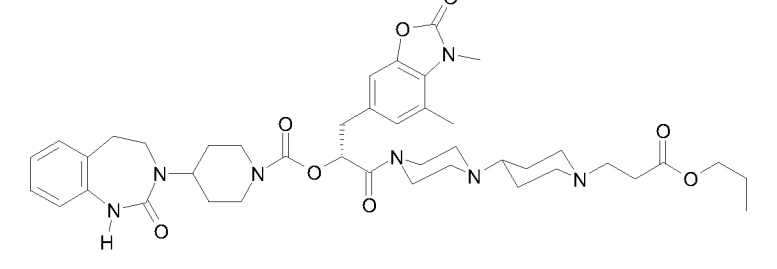
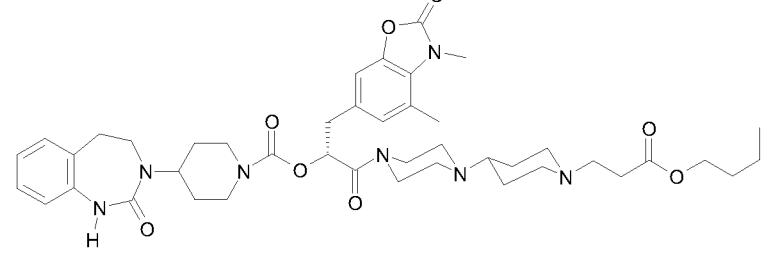
Nr.	Struktur
(144)	
(145)	
(146)	
(147)	
(148)	

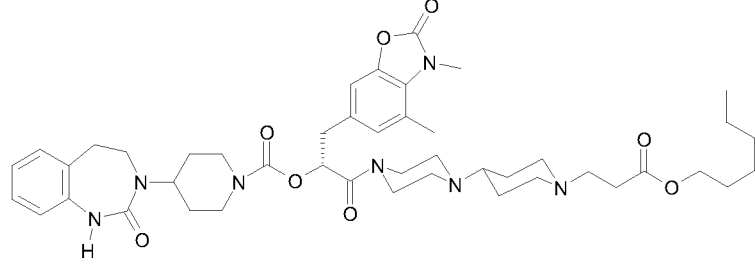
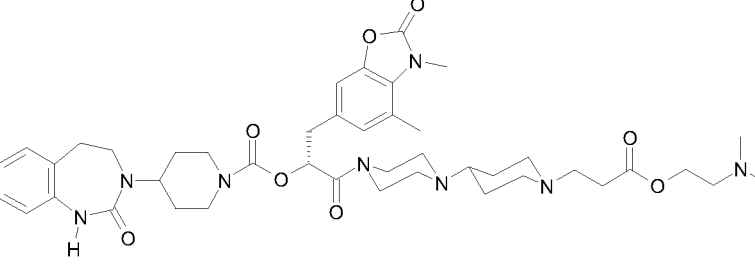
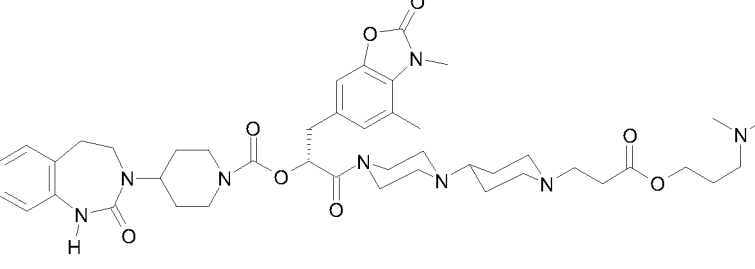
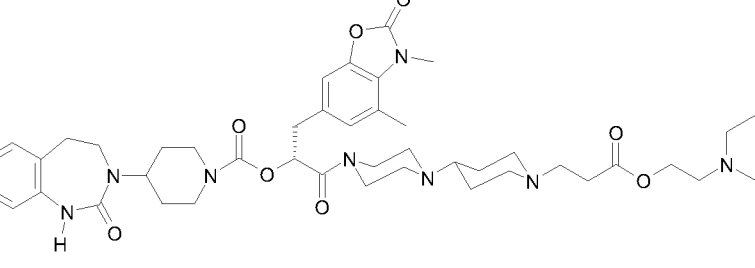
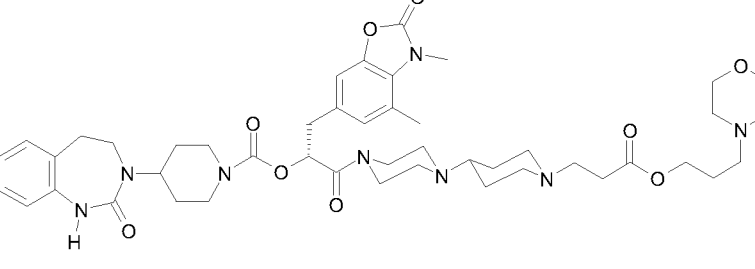
Nr.	Struktur
(149)	
(150)	
(151)	
(152)	
(153)	

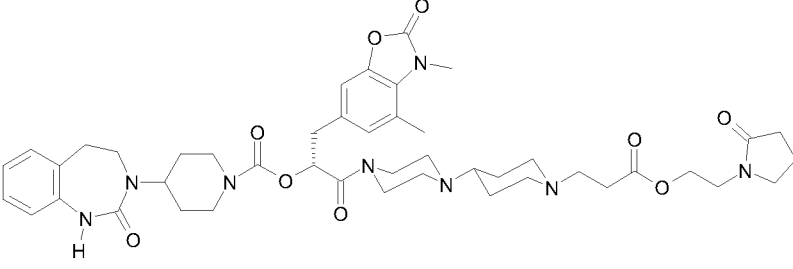
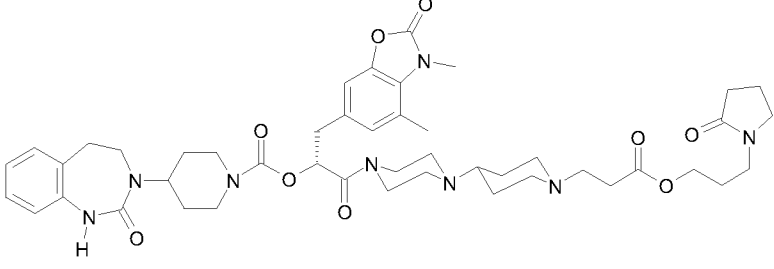
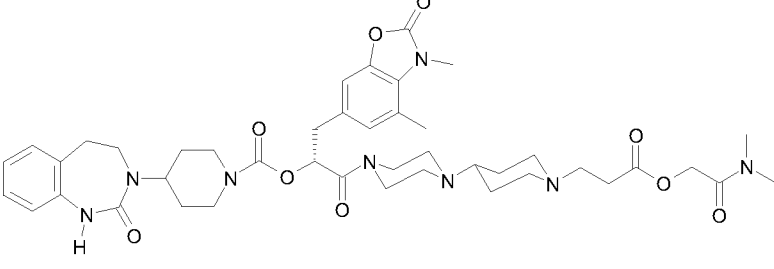
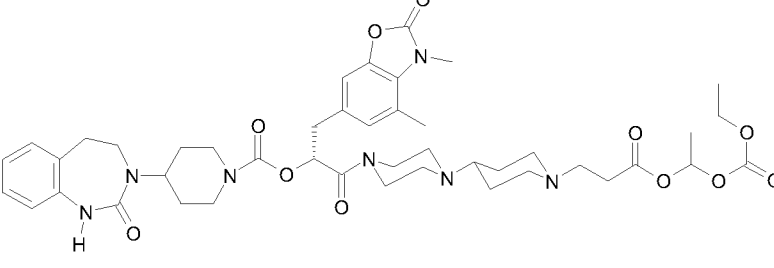
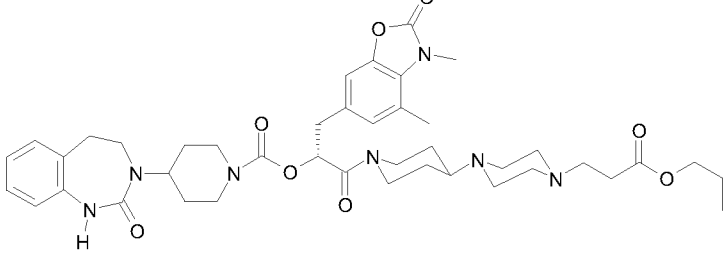
Nr.	Struktur
(154)	
(155)	
(156)	
(157)	
(158)	

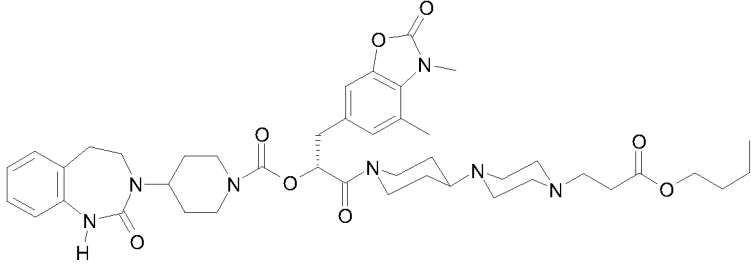
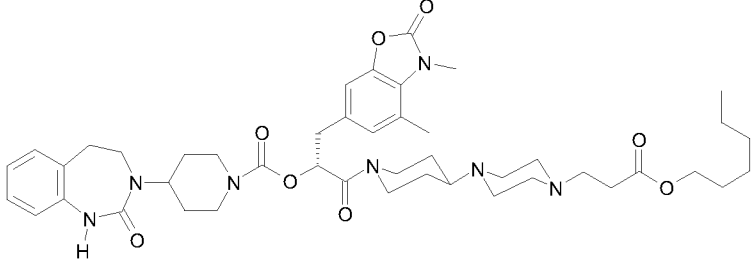
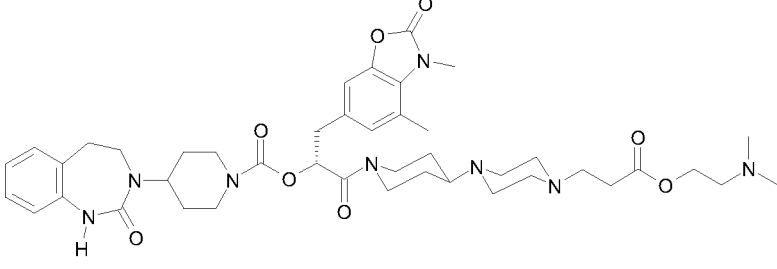
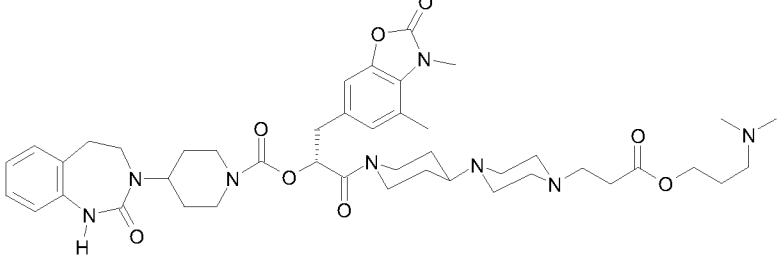
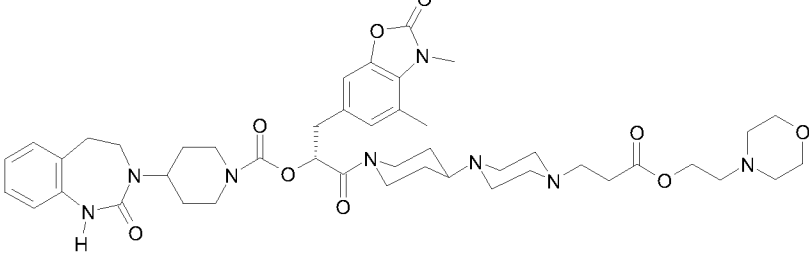
Nr.	Struktur
(159)	
(160)	
(161)	
(162)	
(163)	

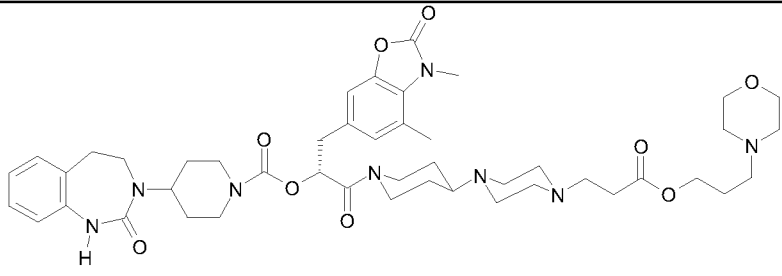
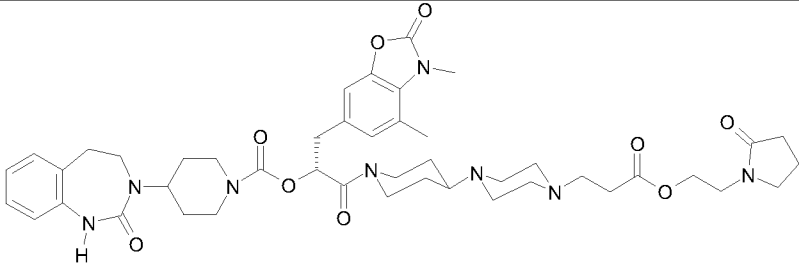
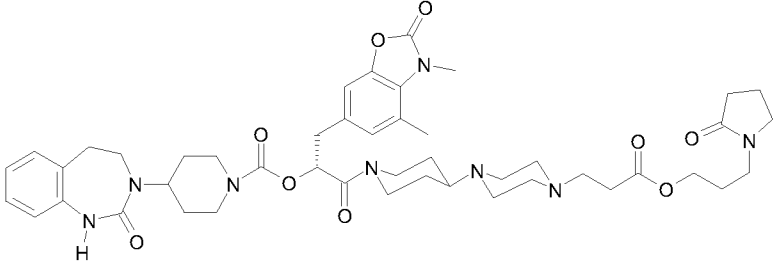
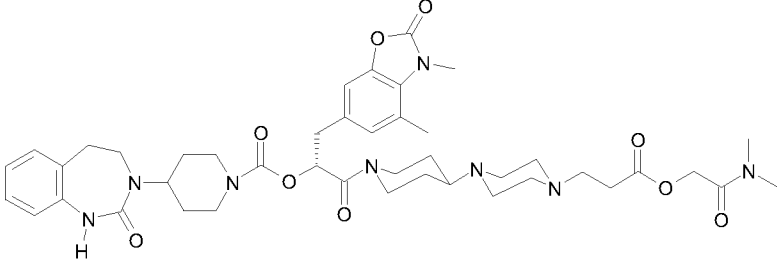
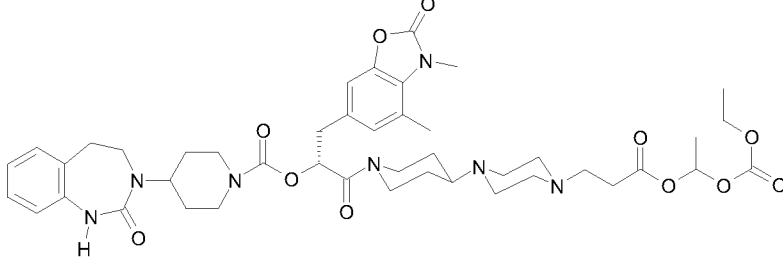
Nr.	Struktur
(164)	
(165)	
(166)	
(167)	
(168)	

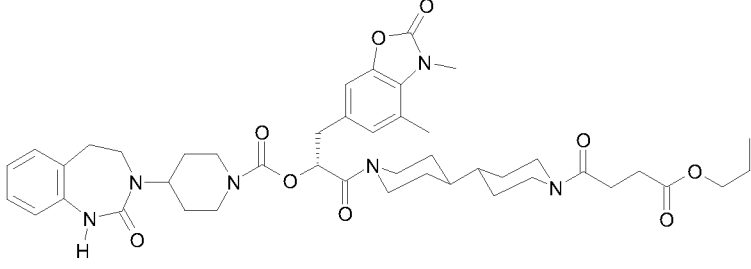
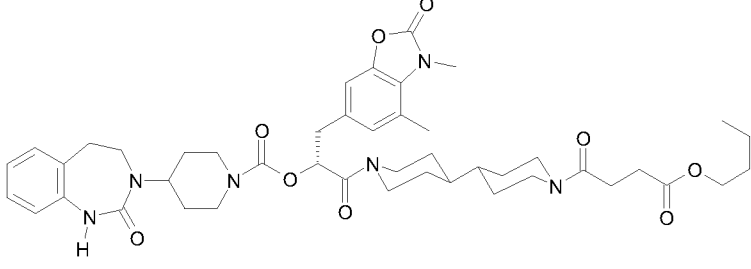
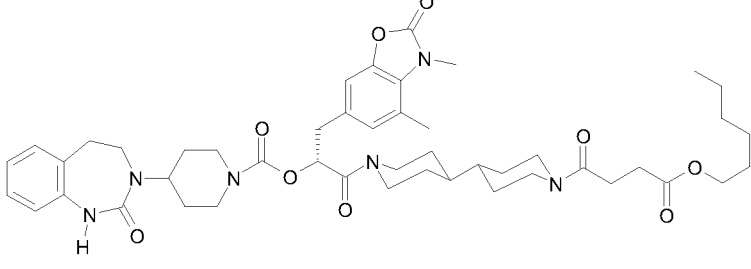
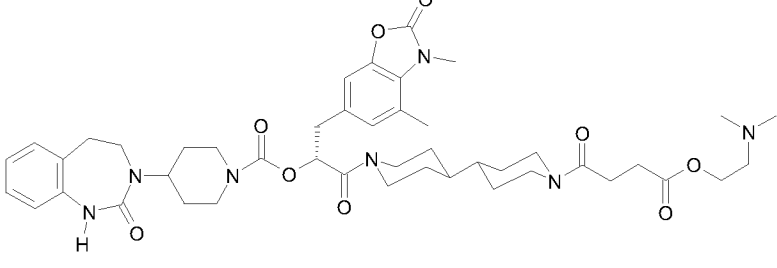
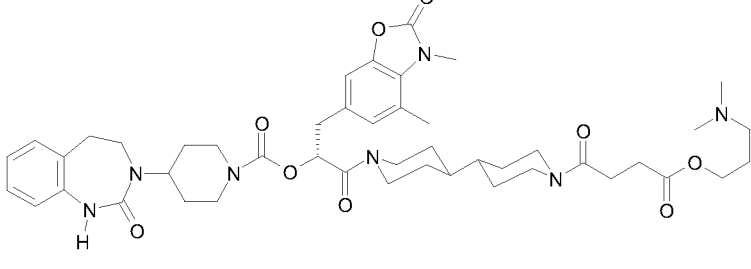
Nr.	Struktur
(169)	
(170)	
(171)	
(172)	
(173)	

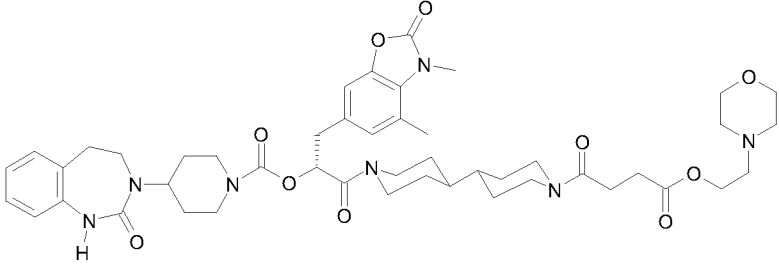
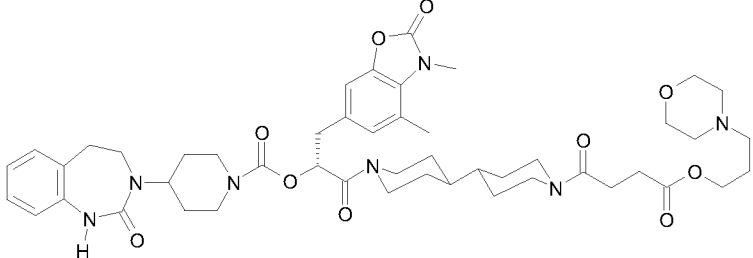
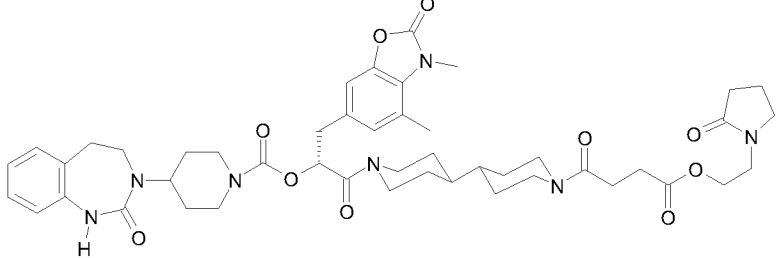
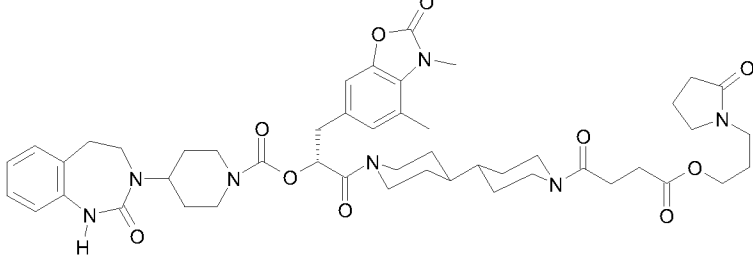
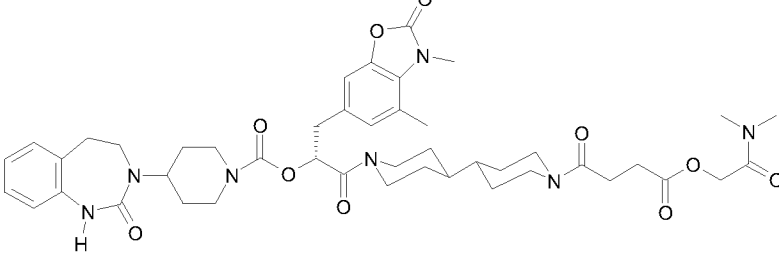
Nr.	Struktur
(174)	
(175)	
(176)	
(177)	
(178)	

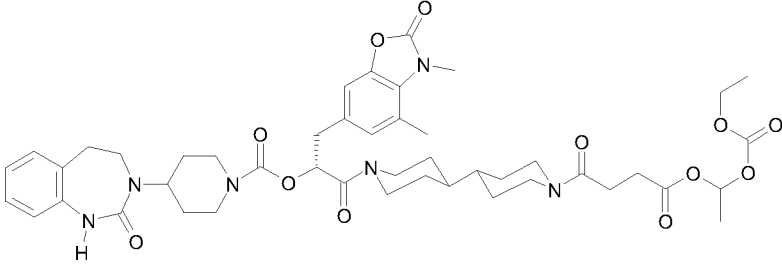
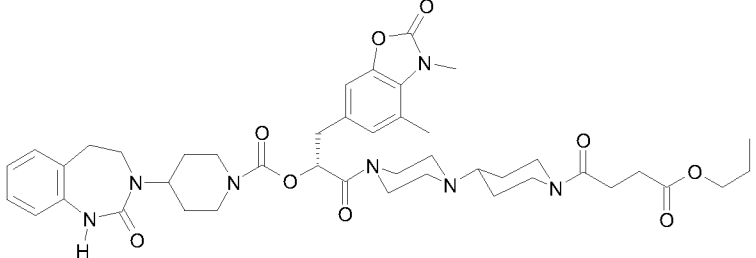
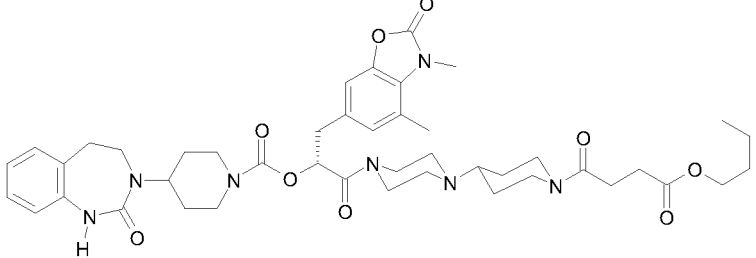
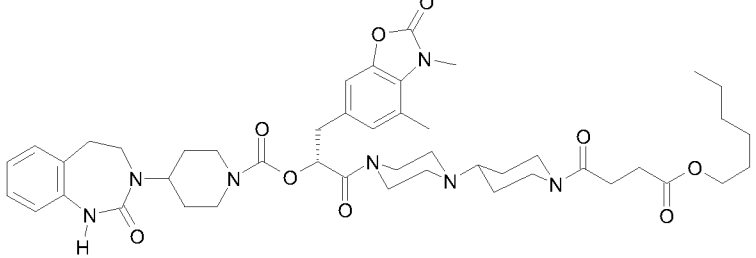
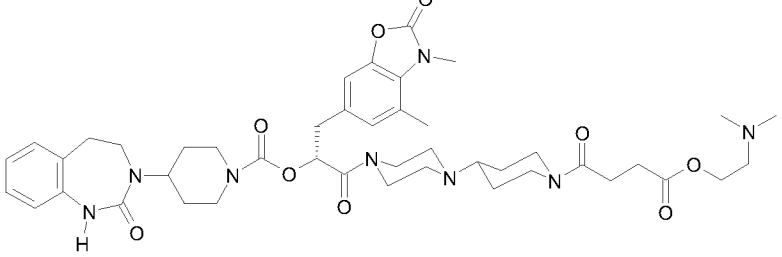
Nr.	Struktur
(179)	
(180)	
(181)	
(182)	
(183)	

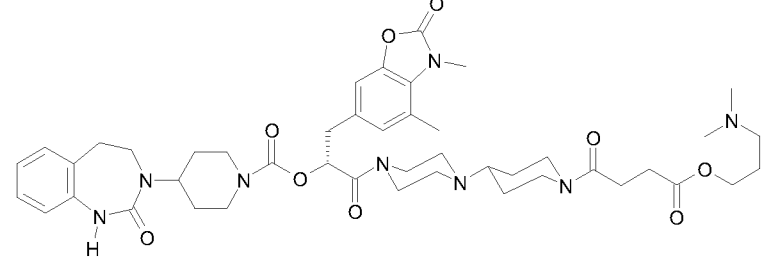
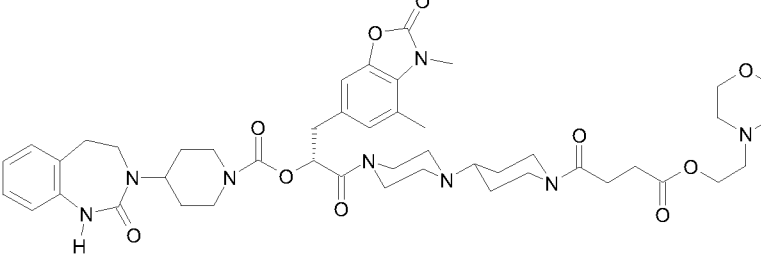
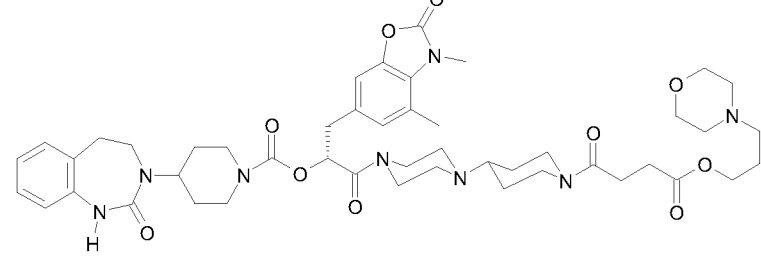
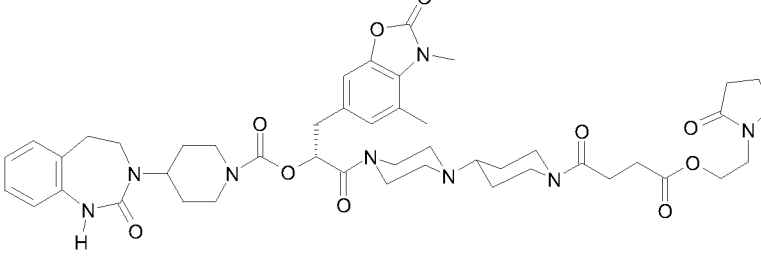
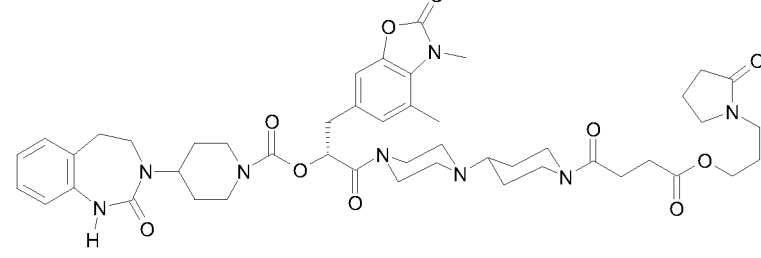
Nr.	Struktur
(184)	
(185)	
(186)	
(187)	
(188)	

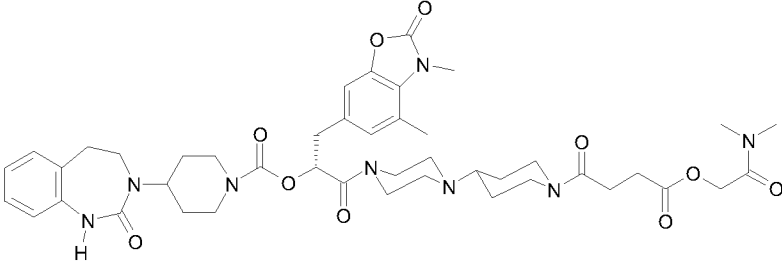
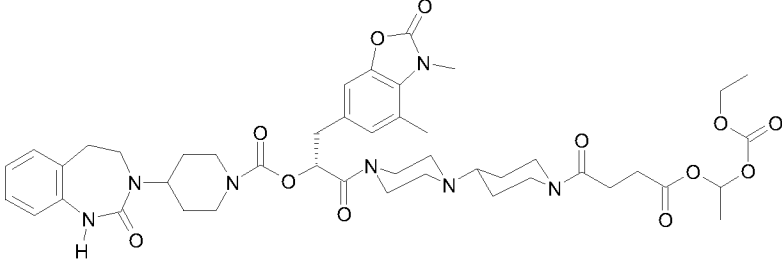
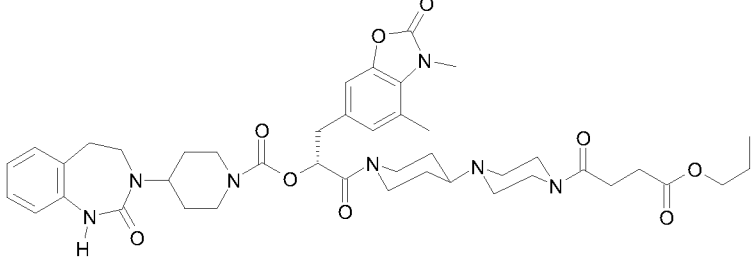
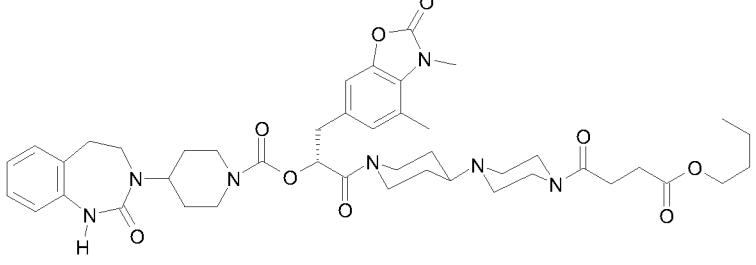
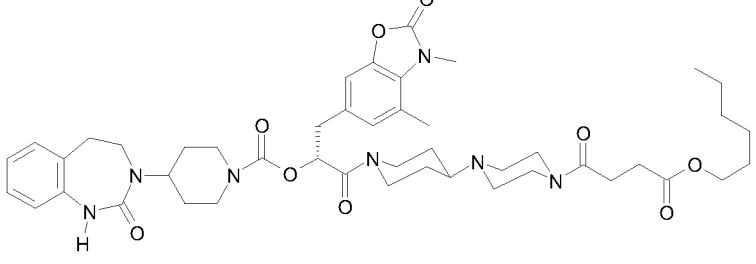
Nr.	Struktur
(189)	
(190)	
(191)	
(192)	
(193)	

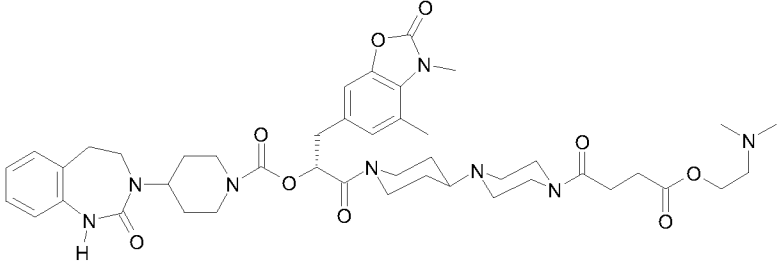
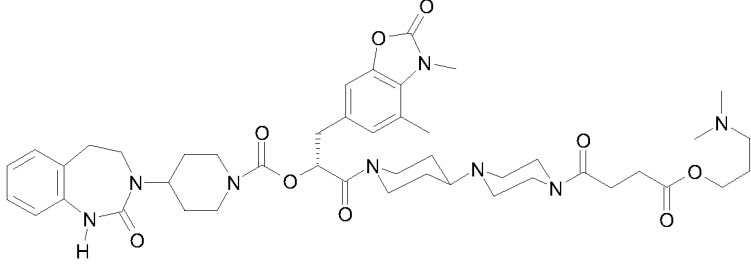
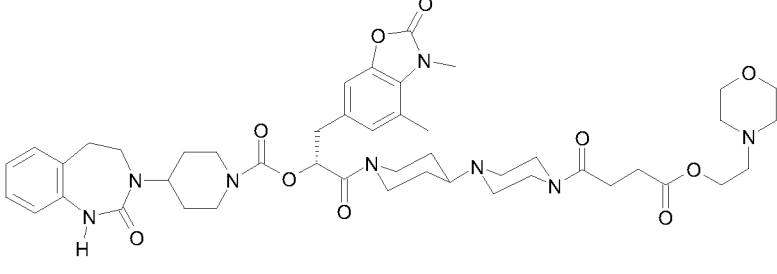
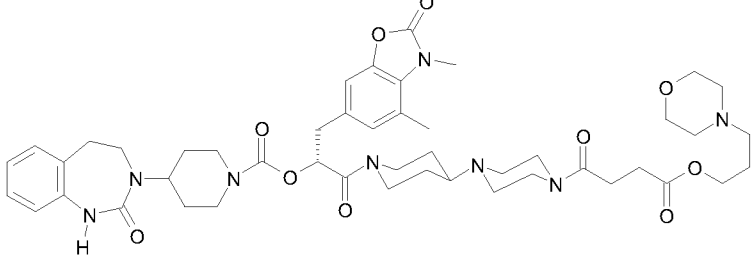
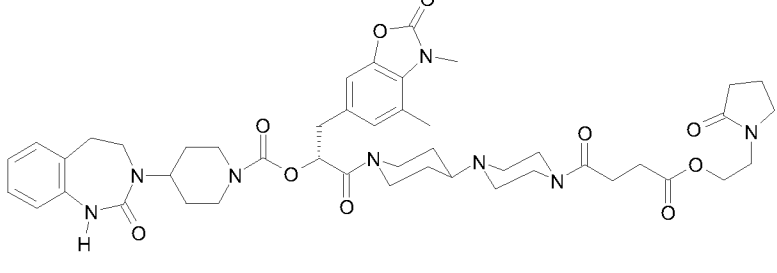
Nr.	Struktur
(194)	
(195)	
(196)	
(197)	
(198)	

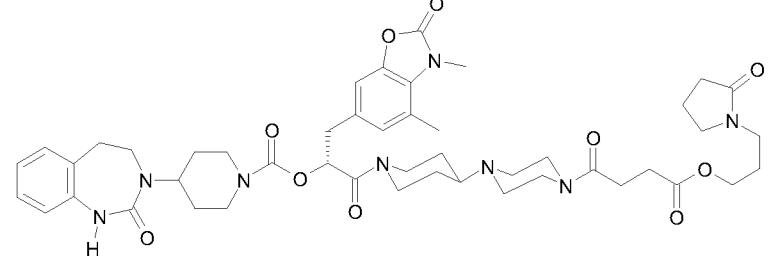
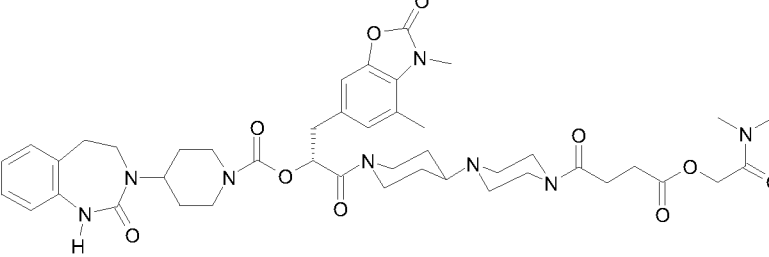
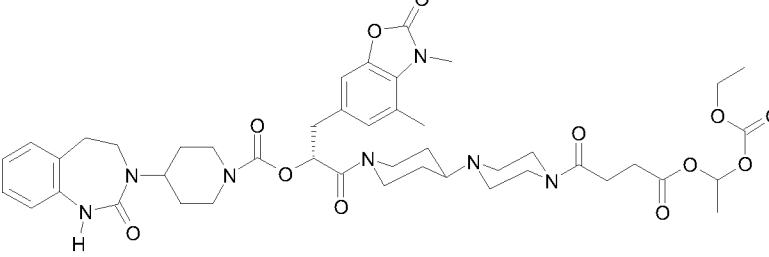
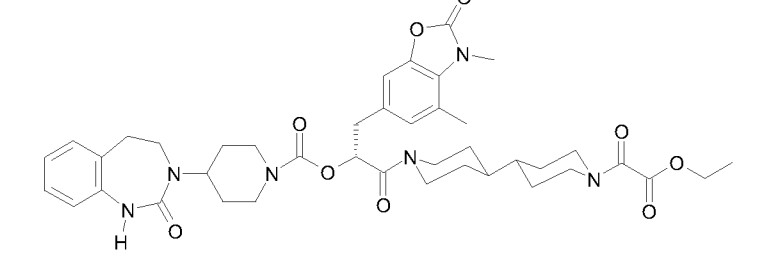
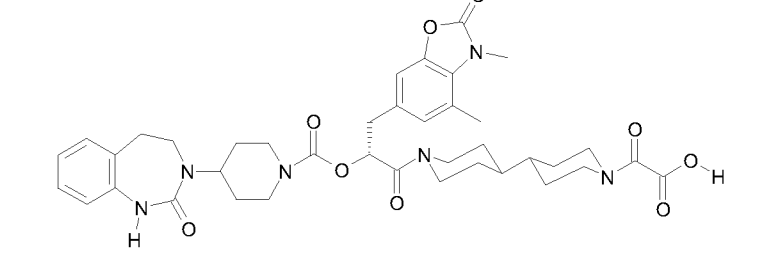
Nr.	Struktur
(199)	
(200)	
(201)	
(202)	
(203)	

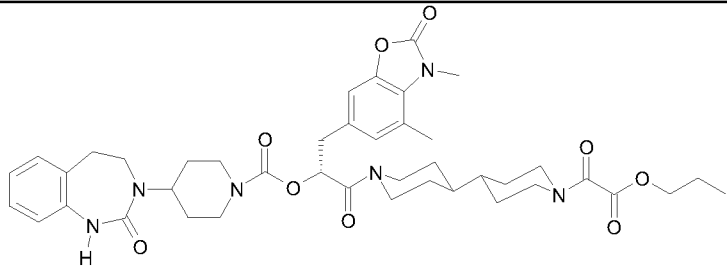
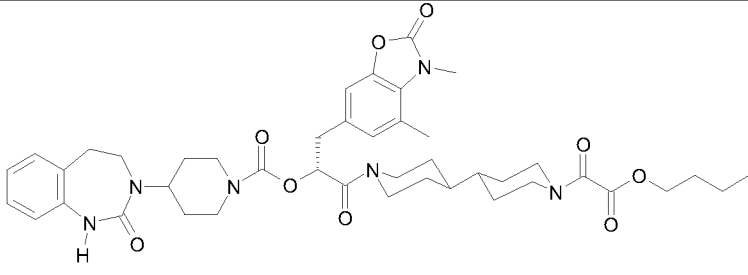
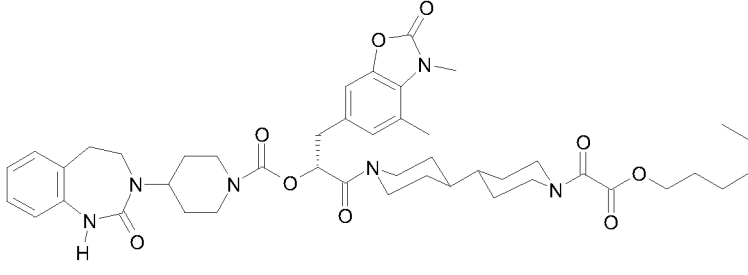
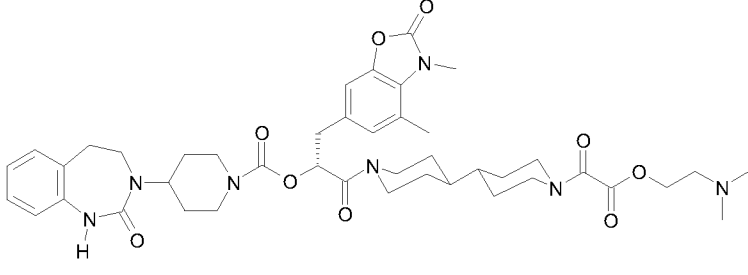
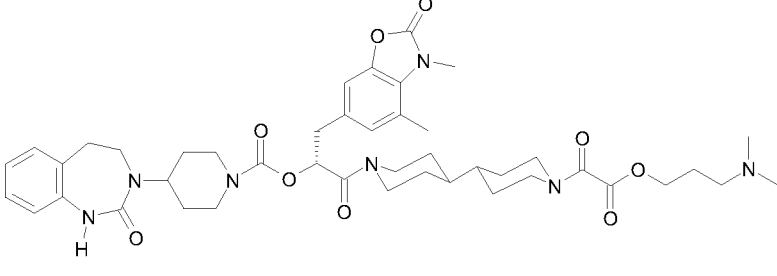
Nr.	Struktur
(204)	
(205)	
(206)	
(207)	
(208)	

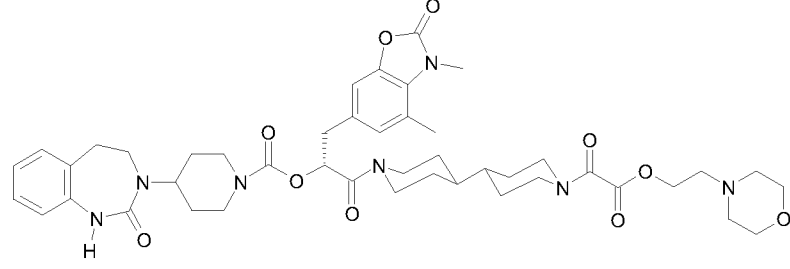
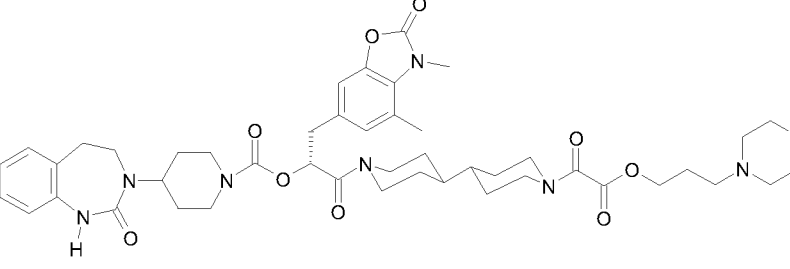
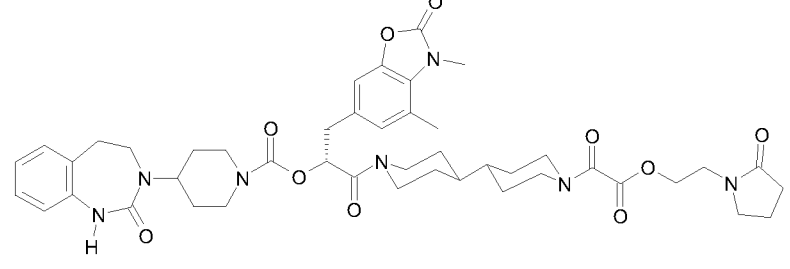
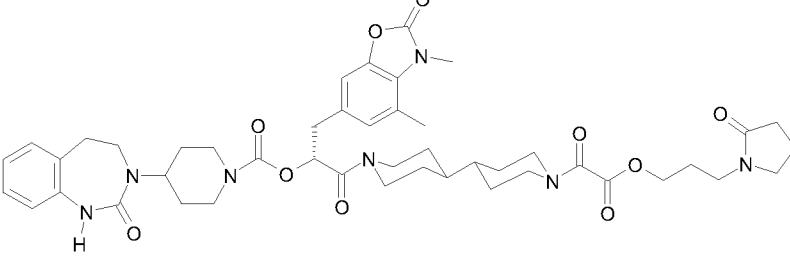
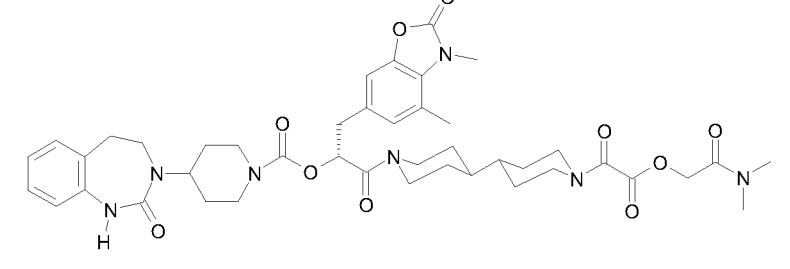
Nr.	Struktur
(209)	
(210)	
(211)	
(212)	
(213)	

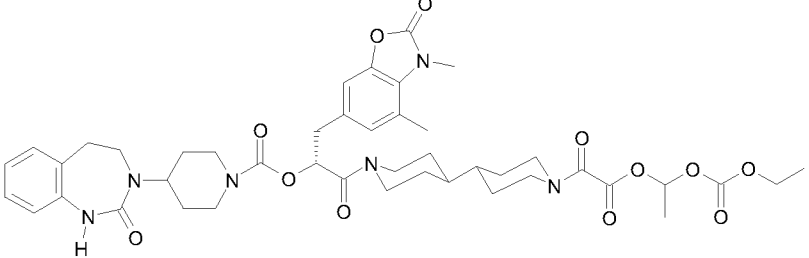
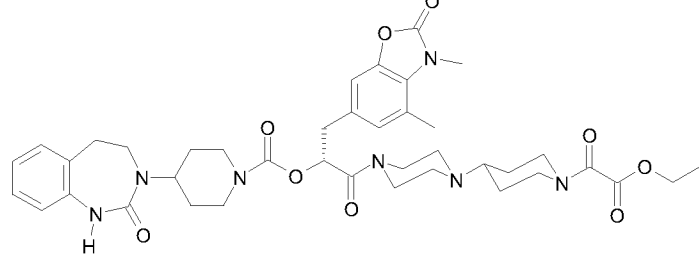
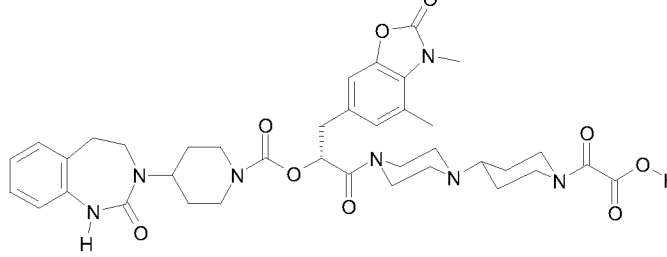
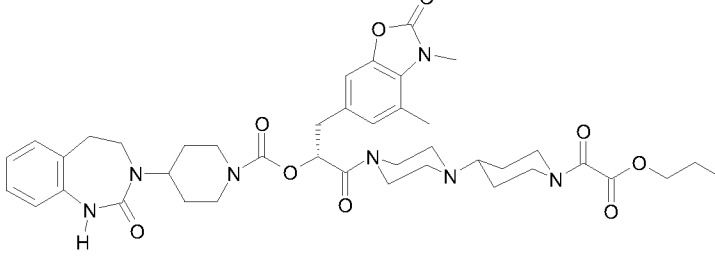
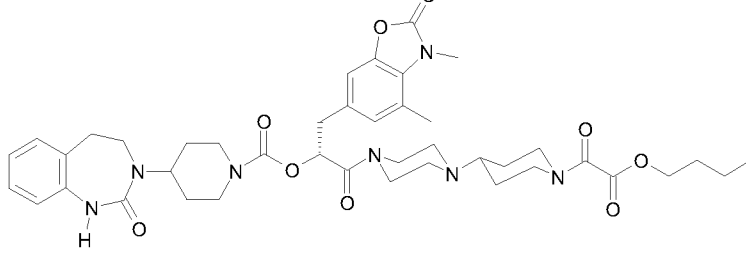
Nr.	Struktur
(214)	
(215)	
(216)	
(217)	
(218)	

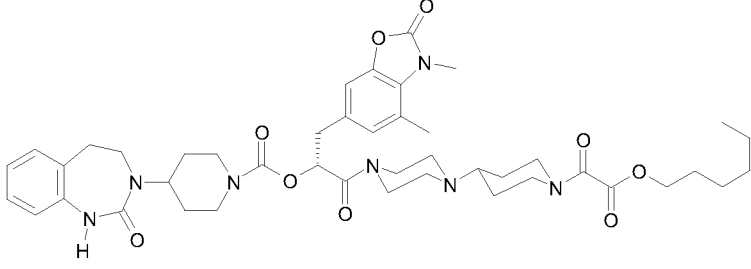
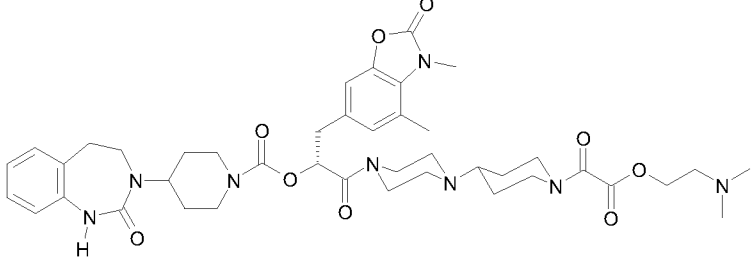
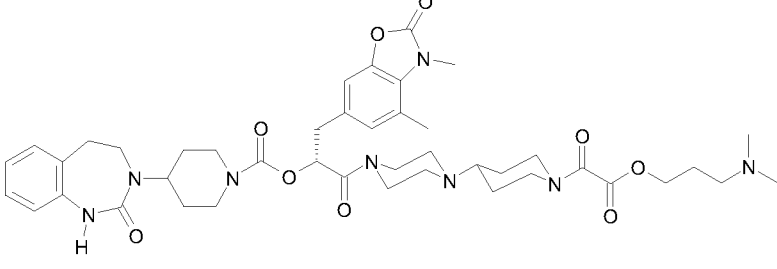
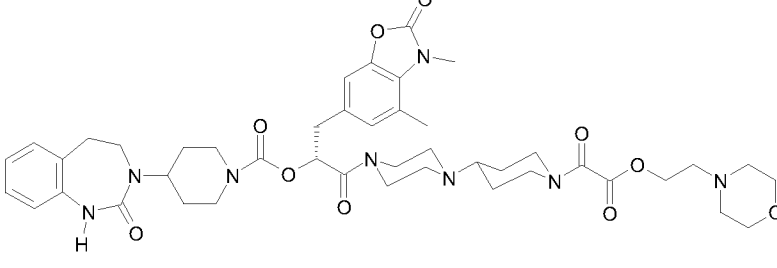
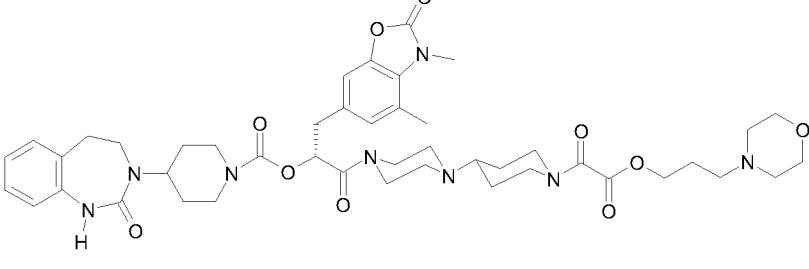
Nr.	Struktur
(219)	
(220)	
(221)	
(222)	
(223)	

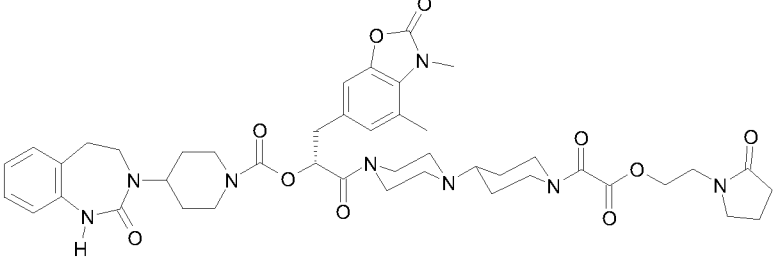
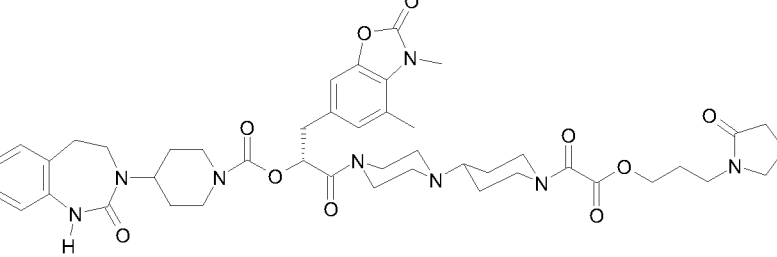
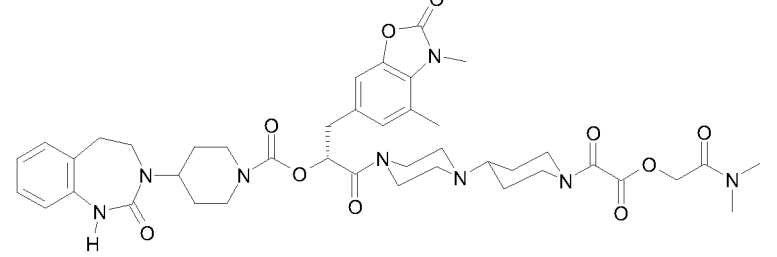
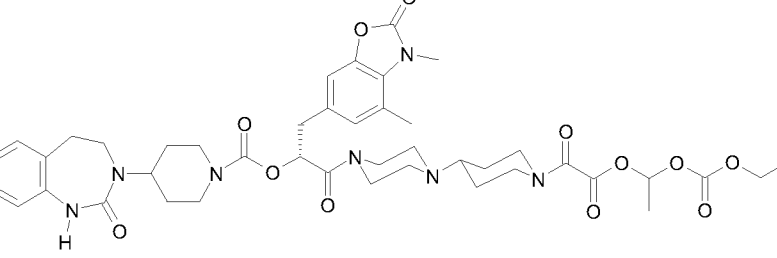
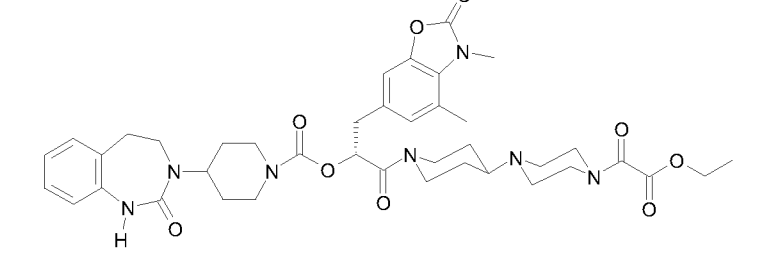
Nr.	Struktur
(224)	
(225)	
(226)	
(227)	
(228)	

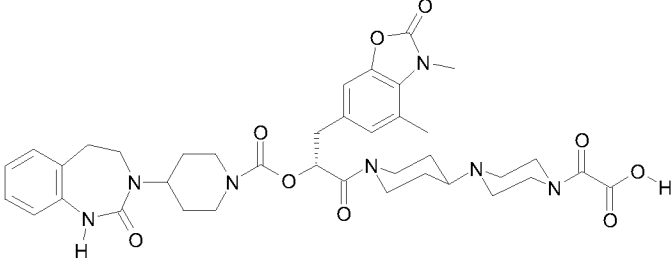
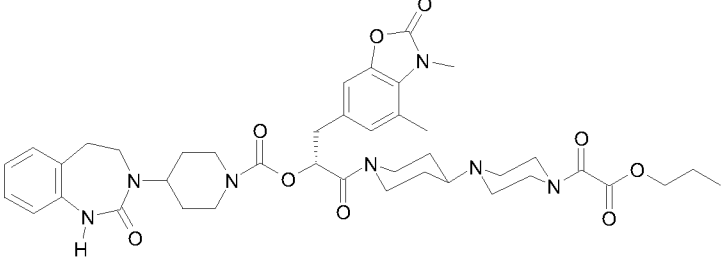
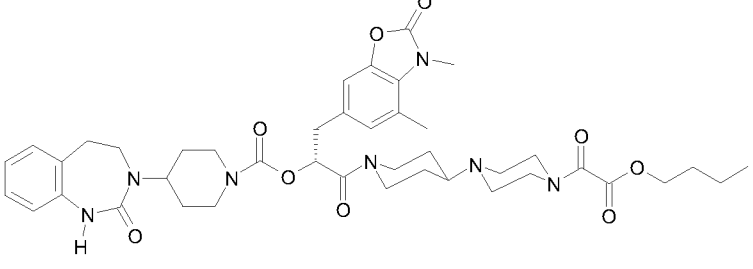
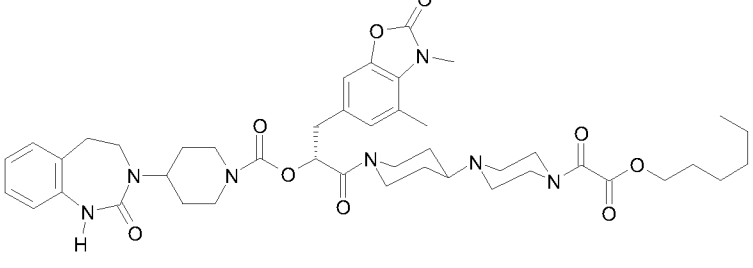
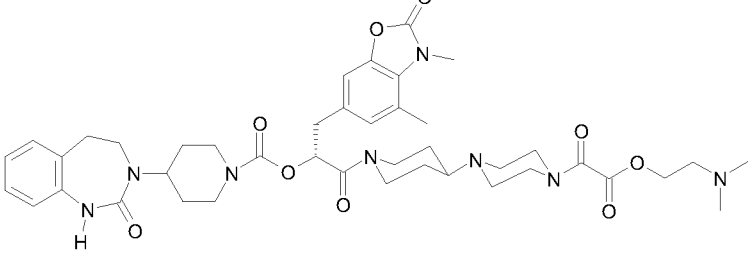
Nr.	Struktur
(229)	
(230)	
(231)	
(232)	
(233)	

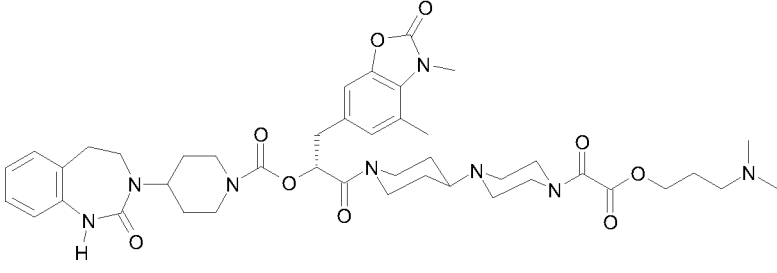
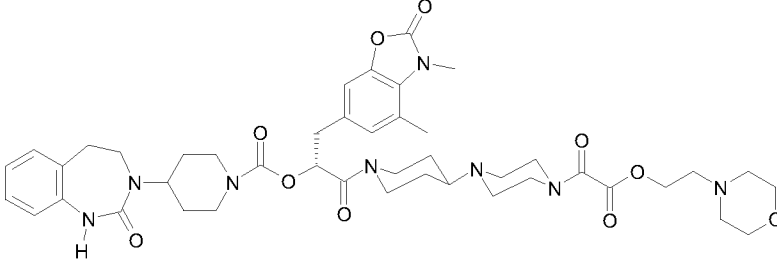
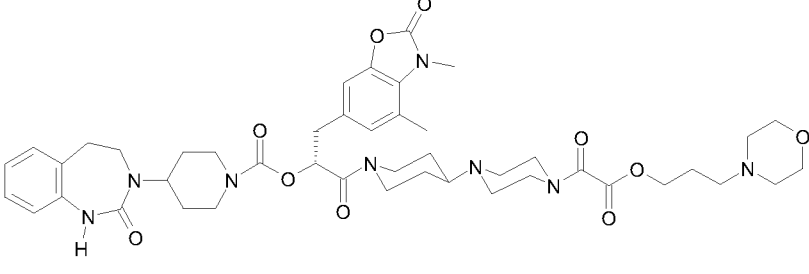
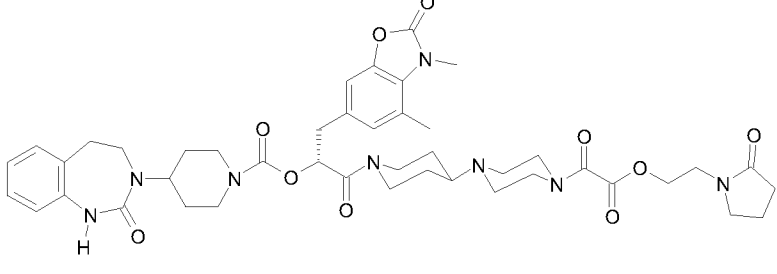
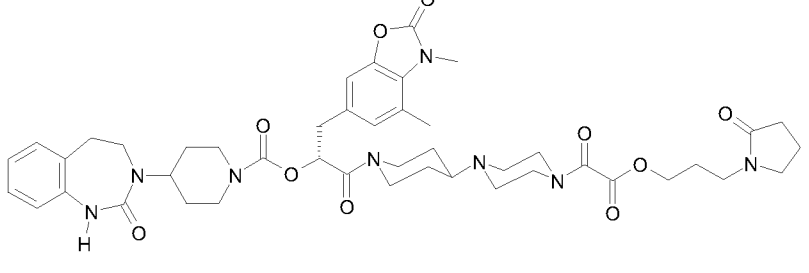
Nr.	Struktur
(234)	
(235)	
(236)	
(237)	
(238)	

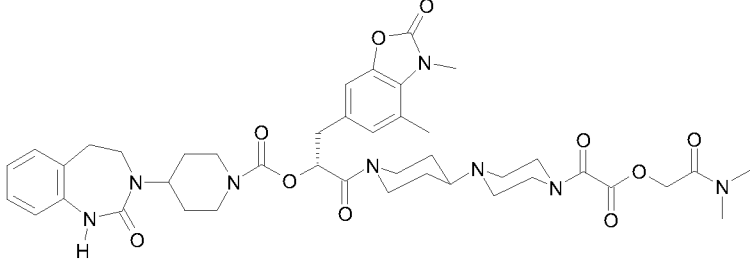
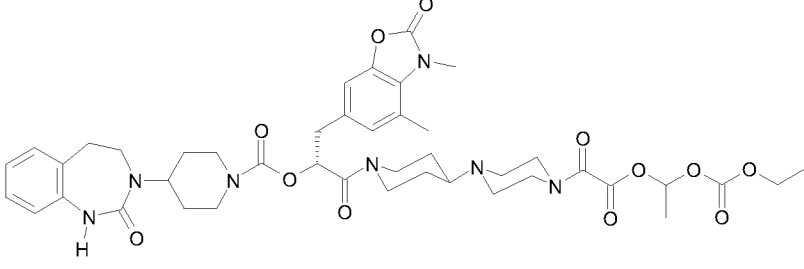
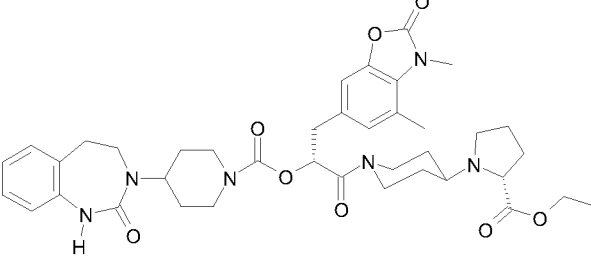
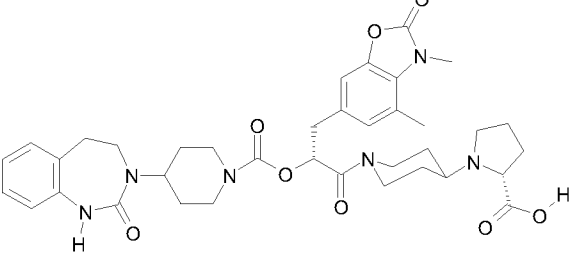
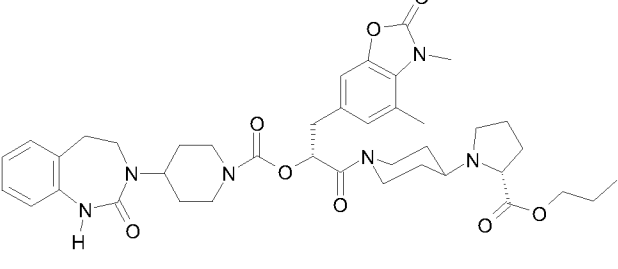
Nr.	Struktur
(239)	
(240)	
(241)	
(242)	
(243)	

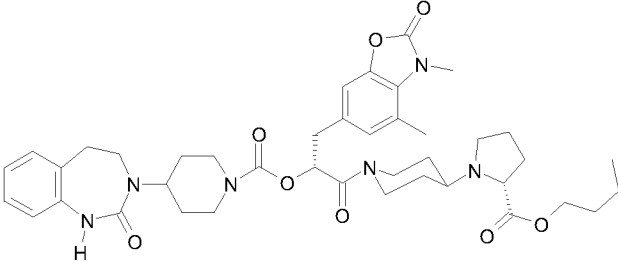
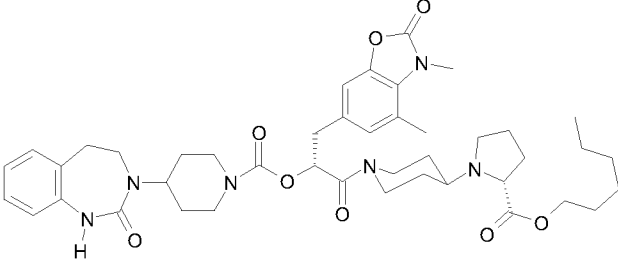
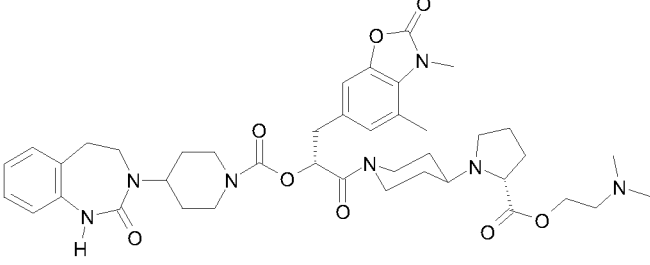
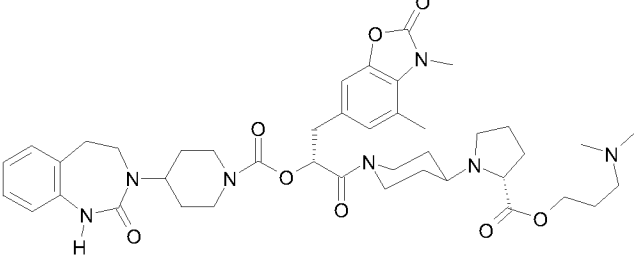
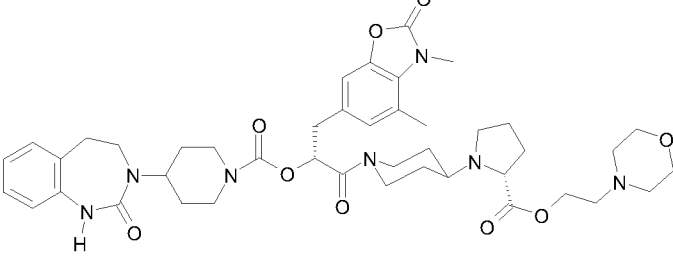
Nr.	Struktur
(244)	
(245)	
(246)	
(247)	
(248)	

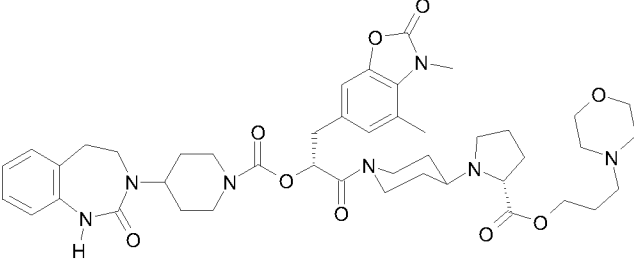
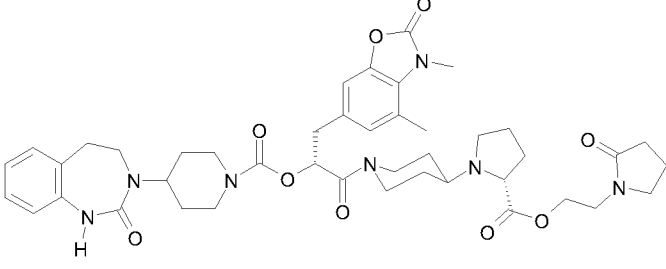
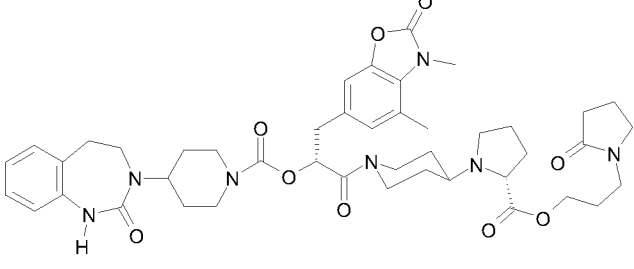
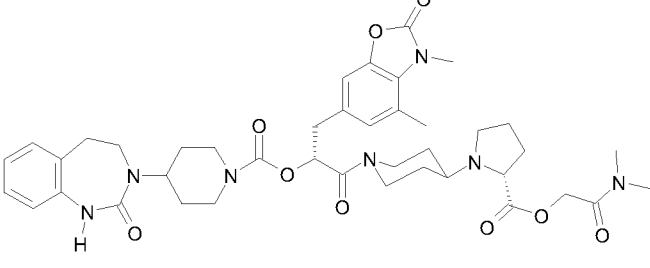
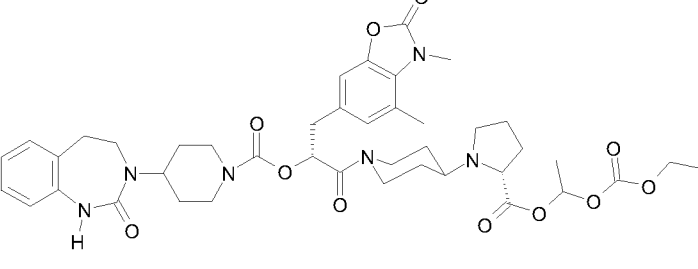
Nr.	Struktur
(249)	
(250)	
(251)	
(252)	
(253)	

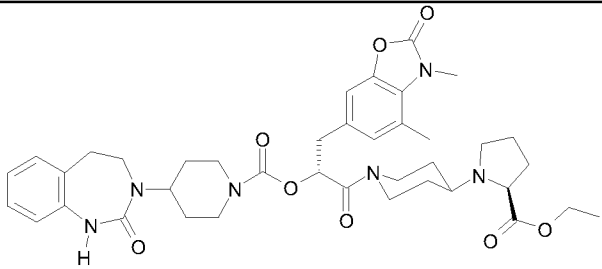
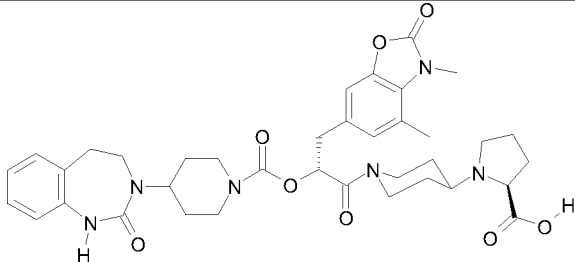
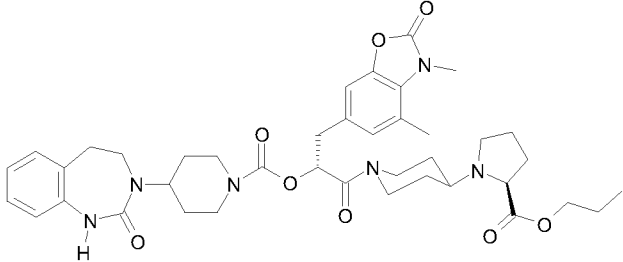
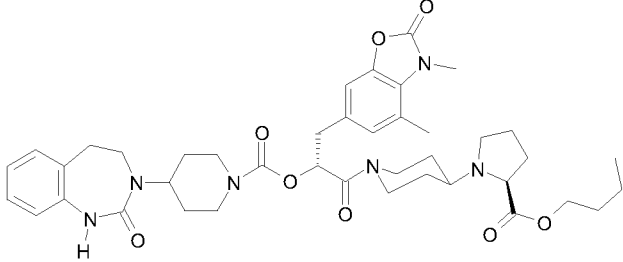
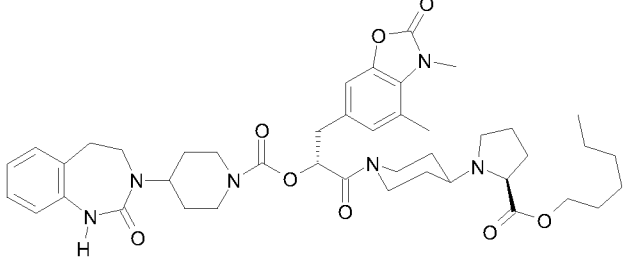
Nr.	Struktur
(254)	
(255)	
(256)	
(257)	
(258)	

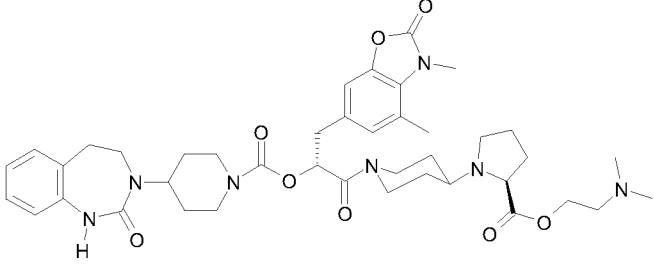
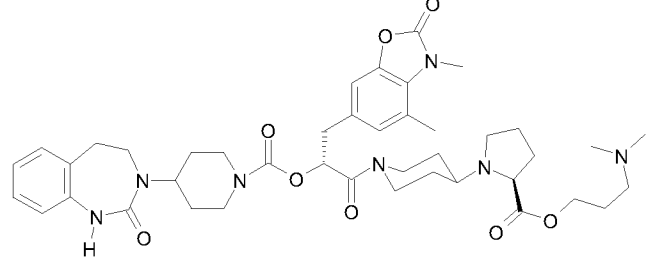
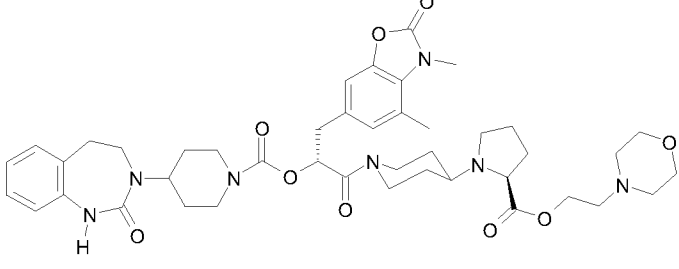
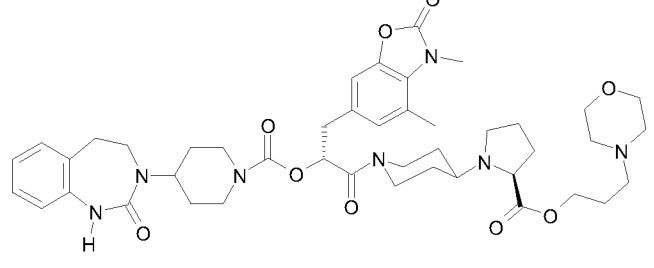
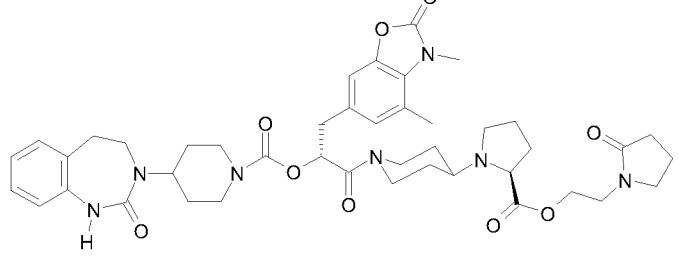
Nr.	Struktur
(259)	
(260)	
(261)	
(262)	
(263)	

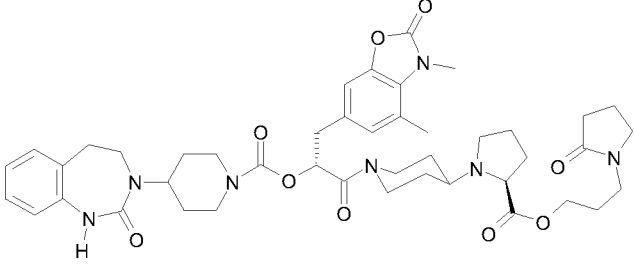
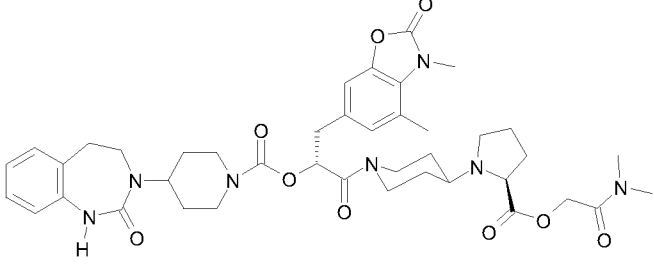
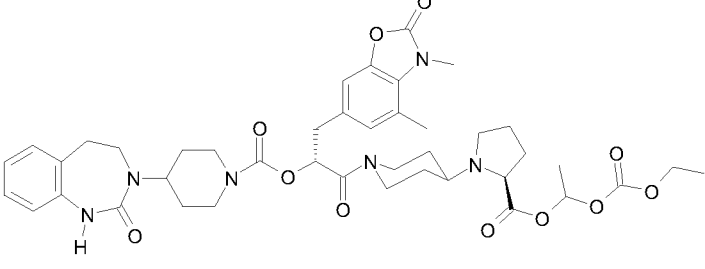
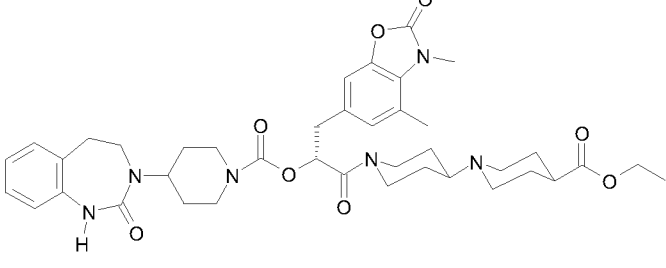
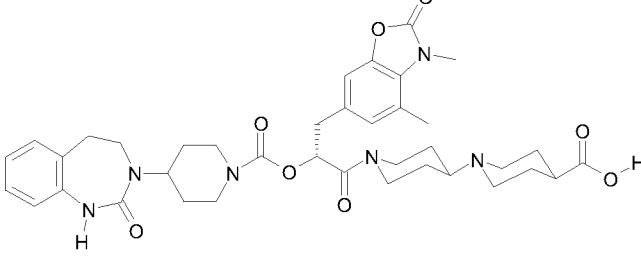
Nr.	Struktur
(264)	
(265)	
(266)	
(267)	
(268)	

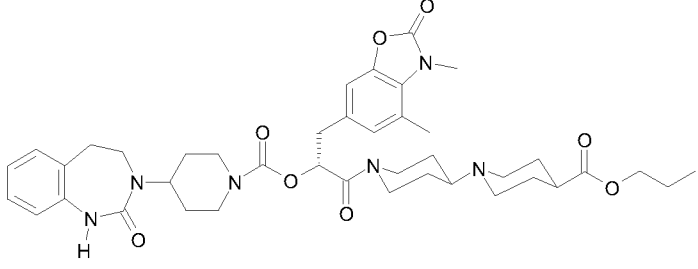
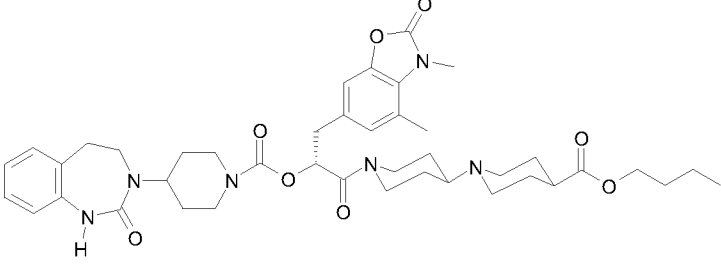
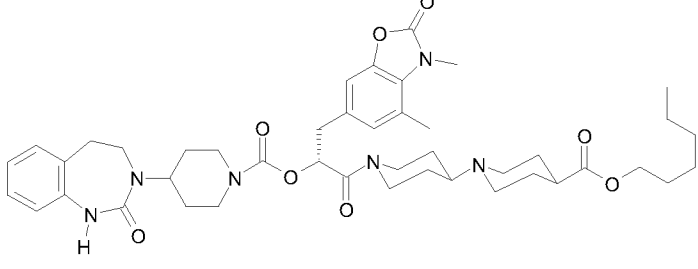
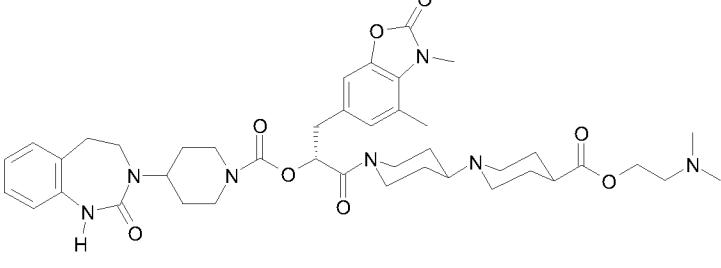
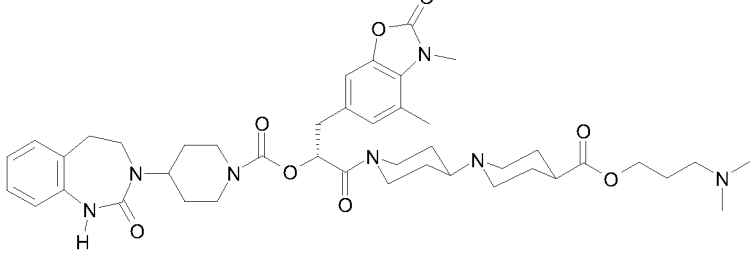
Nr.	Struktur
(269)	
(270)	
(271)	
(272)	
(273)	

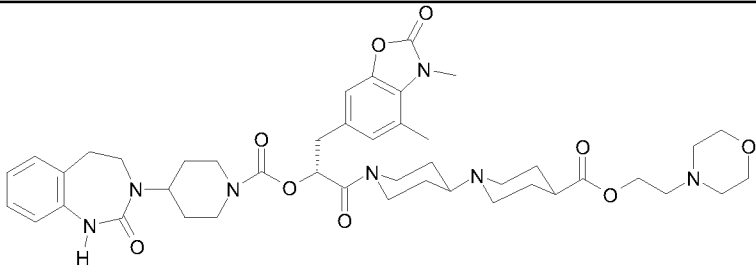
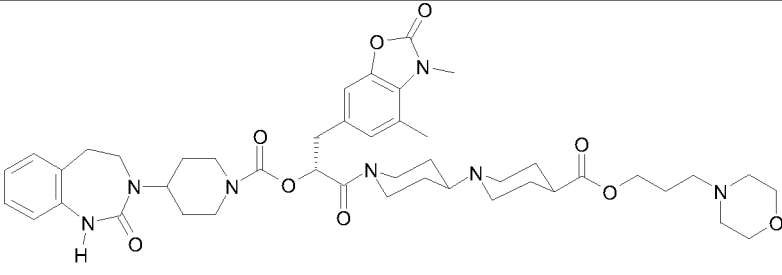
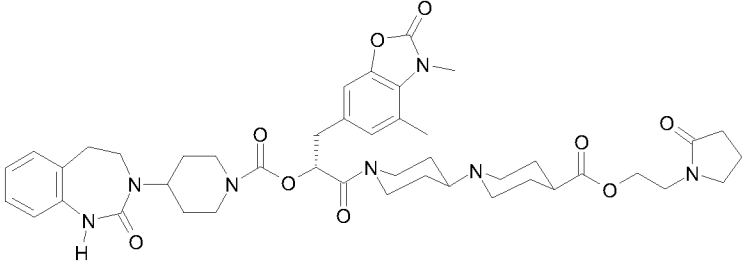
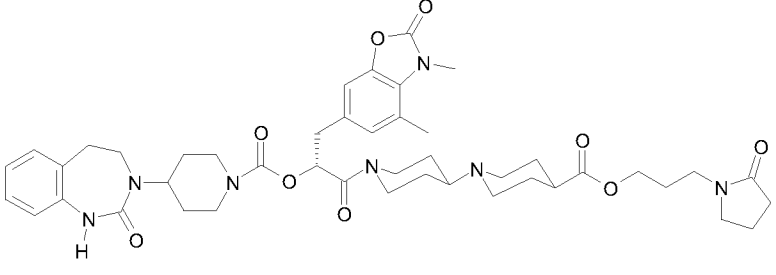
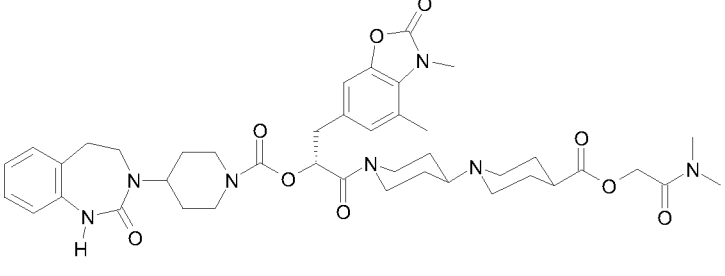
Nr.	Struktur
(274)	
(275)	
(276)	
(277)	
(278)	

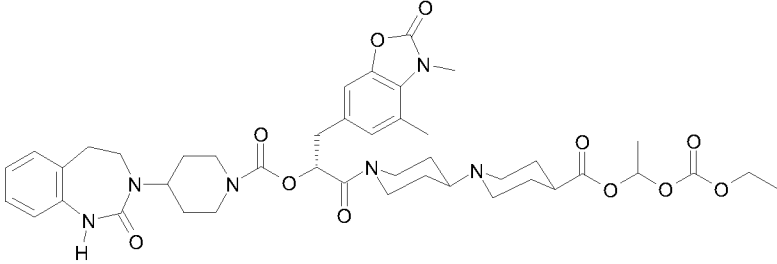
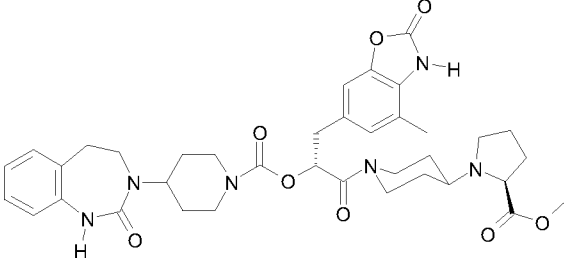
Nr.	Struktur
(279)	
(280)	
(281)	
(282)	
(283)	

Nr.	Struktur
(284)	
(285)	
(286)	
(287)	
(288)	

Nr.	Struktur
(289)	
(290)	
(291)	
(292)	
(293)	

Nr.	Struktur
(294)	
(295)	
(296)	
(297)	
(298)	

Nr.	Struktur
(299)	
(300)	
(301)	
(302)	
(303)	

Nr.	Struktur
(304)	
(305)	

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten an einer Gruppe z.B. mehrere C₁₋₆-Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte im Fall von drei Substituenten C₁₋₆-Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal *n*-Propyl und einmal *tert*-Butyl bedeuten.

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

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome,

beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

Unter dem Begriff "Phenyl" werden sowohl unsubstituierte als auch einfach oder zweifach
5 substituierte Phenylgruppen verstanden. Als Substituenten, die gleich oder verschieden sein können, kommen Fluor, Chlor oder Bromatome, C₁₋₃-Alkyl-, F₃C-, C₁₋₃-Alkyl-O- oder F₃C-O-Gruppen in Frage.

Unter dem Begriff "C₁₋₂-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden
10 verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₁₋₃-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₁₋₆-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₁₋₈-Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür
15 genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl, *iso*-Pentyl, *neo*-Pentyl oder Hexyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *tert*-Bu, etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfasst
20 beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfasst *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc.

Unter dem Begriff "C₁₋₂-Alkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden
25 verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₁₋₃-Alkylen" verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, unter dem Begriff "C₂₋₃-Alkylen" verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₂₋₄-Alkylen" verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methylen, Ethylen, Propylen, 1-Methylethylen, Butylen, 1-Methylpropylen,
30 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propylen und Butylen alle denkbaren isomeren Formen der gleichen Kohlenstoffanzahl. So umfasst beispielsweise Propylen auch 1-Methylethylen und Butylen umfasst 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen.

Es sei weiterhin erwähnt, dass im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Begriffe "Alkylen" und "Alkylenyl" synonym verwendet werden.

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

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

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

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren - wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder Methansulfonsäure.

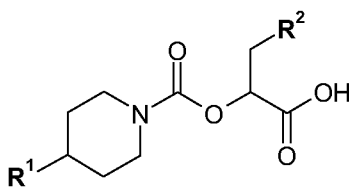
HERSTELLVERFAHREN

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

5 Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders bewährt:

(a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

10 Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel V



in der **R¹** und **R²** wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel VI

15 $\text{H-R}^3\text{-R}^4$,

in der **R³** und **R⁴** wie eingangs definiert sind, wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom von **R³** erfolgt.

Vor Durchführung der Reaktion können in den Resten des Amins der Formel **H-R³-R⁴**
 20 gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach für den Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

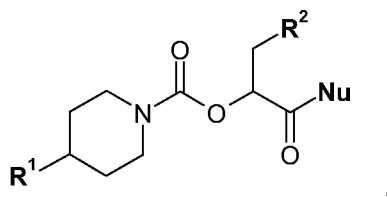
Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten
 25 Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium-hexa-fluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-
 30 hexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBt) kann die

Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagens in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei
 5 Temperaturen zwischen -30°C und +30°C, bevorzugt -20°C und +25°C, durchgeführt. Sofern erforderlich wird als zusätzliche Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel
 10 **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 Gegen-
 15 wart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel **V** und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel **VI** erfolgt im Eintopfverfahren unter Verwendung der voranstehend genannten Lösungsmittel und bei Temperaturen zwischen
 20 -20°C und +25°C, bevorzugt zwischen 0°C und +25°C.

(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind:

25 Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel **VII**



in der **R¹** und **R²** wie eingangs erwähnt definiert sind und **Nu** eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyl-
 30 oxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenyl-

sulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1*H*-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-,
5 *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyran-yl- oder Pyridin-yl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimid-yloxy-, 1*H*-Benzotriazol-1-yloxy- oder Azidgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel **VI**



10

in der alle Reste wie eingangs erwähnt definiert sind und wobei die Verknüpfung über das Stickstoffatom des Amins **R**³ erfolgt.

Vor Durchführung der Reaktion können in den Resten des Amins der allgemeinen Formel
15 **VI** gegebenenfalls vorhandene Carbonsäurefunktionen, primäre oder sekundäre Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach für den Fachmann geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

20 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°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid,
25 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-Di-azabicyclo[2,2,2]octan oder
30 1,8-Diaza-bicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten ein oder mehrere Chiralitätszentren. Sind beispielsweise zwei Chiralitätszentren vorhanden, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfasst die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

5

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.

10

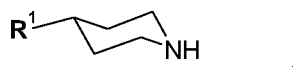
Die Trennung von unter die allgemeine Formel I fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen,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

20 Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln
25 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, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter
30 Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)- oder (S)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender, diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhal-

ten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

- Die als Ausgangsverbindungen benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel
 5 **V** sind durch Umsetzung von Piperidinen der allgemeinen Formel **VIII**

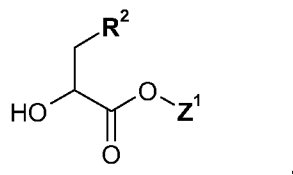


in der **R¹** wie eingangs erwähnt definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel **IX**



in der **Y¹** und **Y²** nucleofuge Gruppen bedeuten, die gleich oder verschieden sein können, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe,

- 15 und mit Verbindungen der allgemeinen Formel **X**



- in der **R²** wie eingangs erwähnt definiert ist und **Z¹** eine Schutzgruppe für eine Carboxy-
 gruppe darstellt, beispielsweise eine C₁₋₆-Alkyl- oder eine gegebenenfalls substituierte
 20 Benzylgruppe, wobei die Alkylgruppen linear oder verzweigt sein können und die Benzyl-
 gruppe durch ein oder zwei Methoxygruppen substituiert sein kann, erhältlich.
 Bevorzugt ist für **Z¹** die Methyl-, Ethyl-, *tert*-Butyl oder Benzylgruppe. Vor Durchführung
 der Reaktion kann im Rest **R²** einer Verbindung der Formel (VI) gegebenenfalls
 vorhandene Hydroxyfunktionen durch übliche Schutzreste geschützt und gegebenenfalls
 25 verwendete Schutzreste nach Durchführung der Reaktion nach dem Fachmann
 geläufigen Methoden wieder abgespalten werden.

In einer ersten Stufe werden die Verbindungen der allgemeinen Formel **VIII** in einem Lösungsmittel, beispielsweise in Dichlormethan, THF, Pyridin oder deren Mischungen, bei

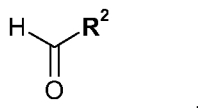
einer Temperatur zwischen -20°C bis 50°C in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Pyridin oder Ethyldiisopropylamin, mit den Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel **IX** zur Reaktion gebracht. Die dabei entstehende Zwischenstufe kann aufgereinigt oder ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

- 5 Die Umsetzung dieser Zwischenstufen mit Verbindungen der allgemeinen Formel **X** erfolgt ebenfalls in einem der oben genannten Lösungsmittel, und bei den oben genannten Temperaturen, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Pyridin, mit oder ohne Zusatz eines Aktivierungsreagenz, wie z.B. 4-Dimethylaminopyridin. Zur Aktivierung können die Verbindungen der allgemeinen Formel **X** auch mittels eines
- 10 Metallhydrides, wie z.B. NaH oder KH, deprotoniert werden, wobei in diesem Fall auf die Gegenwart der Base oder des Aktivierungsreagenzes verzichtet werden kann.

Die Ausgangsverbindungen der Formel **VIII** und **IX** sind entweder käuflich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

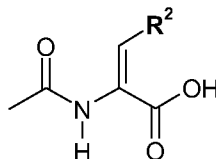
15

Ein Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel **X** besteht in der Umsetzung von Aldehyden der allgemeinen Formel **XI**



- 20 in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, mit *N*-Acetylglycin in Acetanhydrid als Lösungsmittel in Gegenwart von Alkaliacetat, bevorzugt Natrium- oder Kaliumacetat, bei geeigneter Temperatur, bevorzugt bei 80 bis 130°C.

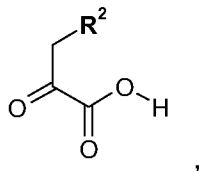
Die primär entstehenden Azlactone werden ohne Isolierung zu den Verbindungen der allgemeinen Formel **XII**



25

in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, hydrolysiert. Durch weitere Umsetzung in Gegenwart von wässrigen Mineralsäuren, wie beispielsweise Schwefel-, Phosphor- oder Chlorwasserstoffsäure, bevorzugt jedoch von Chlorwasserstoffsäure, werden

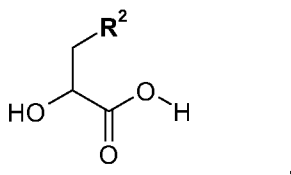
- 30 Verbindungen der allgemeinen Formel **XIII**



in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, erhalten.

Diese werden dann mit geeigneten Reduktionsmitteln in die Verbindungen der

5 allgemeinen Formel **XIV**



in der R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, überführt.

Als Reduktionsmittel können Alkaliborhydride, wie Natrium- oder Kaliumborhydrid verwen-
 10 det werden. Weitere Reduktionsmittel stellen Chlordialkylborane, wie Chlordicyclohexyl-
 boran, dar. Werden chirale Chlordialkylborane, wie z.B. B-Chlordiisopinocampheylboran
 benutzt, können die Verbindungen der allgemeinen Formel **XIV** in enantiomerenreiner
 Form isoliert werden. Die weitere Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel
XIV zu Verbindungen der allgemeinen Formel **X** erfolgt im alkoholischen Milieu, bevorzugt
 15 in Methanol oder Ethanol, in Gegenwart einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoff-
 säure. Die Reaktion kann alternativ durch Umsetzung in alkoholischen Lösungsmitteln,
 bevorzugt Methanol, mit Thionylchlorid erfolgen.

Alle Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, die primäre oder sekundäre Amino-,
 20 Hydroxy- oder Hydroxycarbonylfunktionen enthalten, werden bevorzugt aus mit Schutz-
 gruppen versehenen Vorstufen gewonnen. Als Schutzgruppen für Aminofunktionen
 kommen beispielsweise eine Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl-, 4-Nitro-
 benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-
 benzyloxycarbonyl-, 4-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenyl- α,α -dimethyl-benzyloxy-
 25 carbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α,α -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe, eine Alkoxy-
 carbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, beispielsweise die
 Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, *n*-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, *n*-Butoxy-
 carbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder *tert*-Butyloxy-

carbonylgruppe, die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder eine Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe in Frage.

Als Schutzgruppe für Hydroxyfunktionen kommt beispielsweise eine Trimethylsilyl-,
5 Triethylsilyl-, Triisopropyl-, *tert*-Butyldimethylsilyl- oder *tert*-Butyldiphenylsilylgruppe, eine *tert*-Butyl-, Benzyl-, 4-Methoxybenzyl- oder 3,4-Dimethoxybenzylgruppe in Frage.

Als Schutzgruppe für Hydroxycarbonylfunktionen kommt beispielsweise eine Alkylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, Isopropyl-, *n*-Butyl-, *tert*-Butyl-, Allyl-, 2,2,2-Trichlorethyl-, Benzyl- oder 4-Methoxybenzyl-
10 gruppe in Frage.

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 überge-
15 führt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

20

Außerdem lassen sich die neuen Verbindungen der Formel I, falls sie Carbonsäurefunktion enthalten, in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Additionssalze überführen. Als Basen kommen hierfür beispielsweise Natriumhydroxid,
25 Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

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

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

5

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

10

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

15

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

20

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

25

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, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄ 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] 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 MgCl₂, 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

30

eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

- 5 Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl_2 , 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 ^{125}I -Iodotyrosyl-Calcitonin-Gen-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 μl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte
- 10 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 μM humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.
- 15 Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computer-gestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50} -Werte ≤ 10000 nM.

20

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

- SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 μl Inkubationspuffer (Hanks' HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für
- 25 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 μl) 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 μl 1M HCl und
- 30 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 pA₂-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro*-Testmodell
- 5 CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10⁻¹² bis 10⁻⁵ M.

INDIKATIONSGBIETE

- Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen
- 10 Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:
- Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen,
- 15 Morphintoleranz, Clostridiumtoxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, Prurigo, pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, neurogene Arthritis), generalisierter Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie),
- 20 neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, COPD, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, chronische Schmerzerkrankungen, wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien durch Gewebetrauma induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, temporomandibuläre Dysfunktionen, CRPS (complex regional pain syndrome), Rückenschmerzen, und viszerale Erkrankungen, wie z.B. irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel syndrome. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.
- 30 Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Migräne- und Cluster-Kopfschmerz, zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS) und zur präventiven und akut-therapeutischen
5 Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.

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

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

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

25

KOMBINATIONEN

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

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

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

Weiterhin können Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, 20 Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetine, Topiramate, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Micardis, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Imipramine, Venlafaxine, 25 Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet werden.

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

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

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.
10

DARREICHUNGSFORMEN

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können entweder alleine oder gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen zur Behandlung von Migräne
15 intravenös, subkutan, intramuskulär, intraartikulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, topisch, transdermal oder oral erfolgen, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-formulierungen geeignet sind. Die Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

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

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

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

Besonders bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel I oral verabreicht werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calcium-
5 carbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

10

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt
15 werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

20

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

30

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.
Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

- Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuss- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide)
- 5 synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.
- 10 Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mit
- 15 verwendet werden. Im Falle wässriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den oben genannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.
- Ebenfalls bevorzugt ist es, wenn die Verbindungen der Formel I inhalativ verabreicht
- 20 werden, besonders bevorzugt ist es, wenn die Verabreichung ein oder zweimal täglich erfolgt. Hierzu müssen die Verbindungen der Formel I in inhalierbaren Darreichungsformen bereitgestellt werden. Als inhalierbare Darreichungsformen kommen Inhalationspulver, treibgashaltige Dosieraerosole oder treibgasfreie Inhalationslösungen in Betracht, die gegebenenfalls im Gemisch mit gebräuchlichen physiologisch verträglichen
- 25 Hilfsstoffen vorliegen.
- Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind von dem Begriff treibgasfreie Inhalationslösungen auch Konzentrate oder sterile, gebrauchsfertige Inhalationslösungen umfasst. Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Darreichungsformen
- 30 werden im nachfolgenden Teil der Beschreibung detailliert beschrieben.

Inhalationspulver

Sind die Verbindungen der Formel I im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver

die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen:

Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe
5 miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver durch Mahlen und
10 Mikronisieren sowie durch abschließendes Mischen der Bestandteile sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Treibgashaltige Inhalationsaerosole

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können I im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die
15 zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei
20 allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1, 1, 1, 2-Tetrafluorethan), TG227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben. Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren
25 treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Co-Solventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

30 Treibgasfreie Inhalationslösungen

Die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel I erfolgt bevorzugt zur Herstellung von treibgasfreien Inhalationslösungen und Inhalationssuspensionen. Als Lösungsmittel kommen hierzu wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein

Gemisch aus Wasser und Ethanol. Die Lösungen oder Suspensionen werden mit geeigneten Säuren auf einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Es können auch die Säuren verwendet werden, die bereits mit einem der Wirkstoffe ein Säureadditionssalz bilden. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden, insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmackstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Den im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgasfreien Inhalationslösungen können Cosolventien und/oder weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Bevorzugte Cosolventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester. Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem (den) Wirkstoff(en) in dem pharmakologisch geeigneten Lösungsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften der Wirkstoffformulierung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe, wie z.B. Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung gewährleisten oder verlängern,

- Geschmackstoffe, Vitamine und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe. Zu den Zusatzstoffen zählen auch pharmakologisch unbedenkliche Salze wie beispielsweise Natriumchlorid als Isotonantien. Zu den bevorzugten Hilfsstoffen zählen Antioxidantien, wie beispielsweise Ascorbinsäure, sofern nicht bereits für die
- 5 Einstellung des pH-Werts verwendet, Vitamin A, Vitamin E, Tocopherole und ähnliche im menschlichen Organismus vorkommende Vitamine oder Provitamine. Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um die Formulierung vor Kontamination mit Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Cetylpyridiniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw.
- 10 Benzoate wie Natriumbenzoat in der aus dem Stand der Technik bekannten Konzentration.

EXPERIMENTELLER TEIL

- 15 Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^1H -NMR und/oder Massenspektren vor. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.
- Wenn nicht anders angegeben, werden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten
- 20 Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt.
- Die unter der Bezeichnung Polygram ermittelten R_f -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigfolien Polygram SIL G/UV₂₅₄ (beschichtet mit 0.2 mm Kieselgel) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Artikel-Nr. 805 021) erhoben.
- 25 Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser.
- Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 μm) verwendet.
- 30 Zu chromatographischen Reinigungen wird Aluminiumoxid (Alox) der Firma ICN Biomedicals (Eschwege, Artikelnummer 02090) verwendet. Gemäß Herstellerangaben wird vor Verwendung die benötigte Aktivitätsstufe erzeugt.
- Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

Methode A:

Analytische Säule: Merck Chromolith Speed ROD, RP18e; 4.6 x 50 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.5 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

5

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	90	10
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Methode B:

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 1.6 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL;

10 Detektion bei 254 nm

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
4.5	10	90
5	10	90
5.5	90	10

Methode C:

Analytische Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) C18; 3.5 µm;

15 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
0	95	5
9	10	90

Zeit (min)	Volumenprozent Wasser (mit 0.1% Ameisensäure)	Volumenprozent Acetonitril (mit 0.1% Ameisensäure)
10	10	90
11	95	5

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden

5 Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

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

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

10

AcOH Essigsäure
 CDI *N,N*-Carbonyldiimidazol
 Cyc Cyclohexan
 DCM Dichlormethan

15

DIPE Diisopropylether
 DMF *N,N*-Dimethylformamid
 EtOAc Essigsäureethylester
 EtOH Ethanol
 HCl Salzsäure

20

HOAc Essigsäure
 i. vac. in vacuo (im Vakuum)
 MeOH Methanol

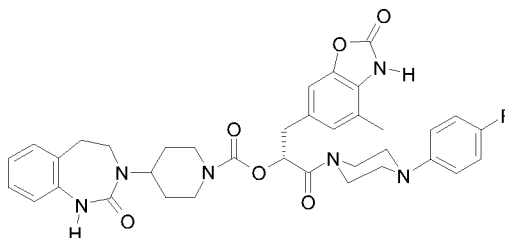
PE Petrolether
 RT Raumtemperatur

25

TBME *tert.*-Butylmethylether
 TBTU 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
 THF Tetrahydrofuran

Beispiel 1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-
 5 ethylester

1a) 4-Methyl-3H-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 50.0 g (0.39 mol) 5-Amino-*m*-cresol und 210 mL (1.2 mol) in 1 L DCM wurden bei 0°C 76.0 g (0.45 mol) CDI in 1 L DCM zugetropft. Nach Beendigung der
 10 Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit 250 mL Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und zweimal mit je 250 mL 1 M KHSO₄-Lösung und 250 mL Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der erhaltene Rückstand in 200 mL EtOAc gelöst, unter Rückfluss erhitzt, mit 100 mL PE versetzt, langsam auf RT abgekühlt, der entstandene Niederschlag
 15 abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 39.2 g (67% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 150

R_f = 0.65 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

20 1b) 6-Brom-4-methyl-3H-benzoxazol-2-on

Zu einer Lösung von 29.5 g (197.8 mmol) 4-Methyl-3H-benzoxazol-2-on in 200 mL AcOH wurden 35.8 g (199.1 mmol) *N*-Bromsuccinimid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 800 mL Wasser versetzt, 15 min bei RT gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.
 25

Ausbeute: 43.0 g (95% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 226/228 (Br)

R_f = 0.35 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

1c) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäure-methylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer Lösung von 38.3 g (168.0 mmol) 6-Brom-4-methyl-3H-benzoxazol-2-on und 28.0 g (191.7 mmol) 2-Acetylamino-acrylsäuremethylester in 800 mL Acetonitril und 480 mL Triethylamin 5.4 g (23.9 mmol) Pd(OAc)₂ und 7.5 g (24.0 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben, das Reaktionsgemisch 18 h bei 80°C gerührt und anschliessend i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 100 mL Wasser und 50 mL EtOAc versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Die Kristalle wurden in MeOH/DCM 1:1 unter Rückfluss gelöst, mit Aktivkohle versetzt, abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt.

Ausbeute: 31.2 g (64% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 291

R_f = 0.38 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

1d) 3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 31.2 g (107.5 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acrylsäuremethylester in 320 mL 1,4-Dioxan wurden 160 mL 4 M HCl zugegeben und die Reaktionslösung 5 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac ein, filtrierte den Niederschlag ab, wusch diesen mit Wasser und trocknete bei 60°C im Vakuumtrockenschrank.

Ausbeute: 24.9 g (98% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 236

R_f = 0.38 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

1e) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 24.9 g (105.9 mmol) 3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-propionsäure und 20.0 mL (143.9 mmol) Triethylamin in 400 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 60.0 g (187.1 mmol) (1*R*)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 200 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 5°C vorsichtig mit 1 M NaOH alkalisch gestellt, mit 400 mL EtOAc versetzt und 15 min nachgerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit je 100 mL 1 M NaOH und mit 100 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halb-

konzentrierter HCl sauer gestellt und zweimal mit jeweils 150 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und i.vac. eingengt.

Ausbeute: 20.8 g (83% der Theorie)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 238$

5 $R_f =$ 0.10 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)

1f) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure-methylester

23.0 g (97.0 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-
10 propionsäure wurden in 200 mL methanolischer HCl (1.3 M) gelöst, über Nacht bei RT gerührt und anschließend i.vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit 200 mL EtOAc versetzt, mit 15% K_2CO_3 -Lösung gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit DIPE versetzt, die Kristalle abfiltriert und bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

15 Ausbeute: 14.6 g (60% der Theorie)

ESI-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 252$

$R_f =$ 0.44 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/ NH_3 70:15:15:2)

20 1g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei 60°C Badtemperatur innerhalb 10 min zu 40 mL Pyridin 4.1 g (20.1 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in 20 mL THF zudosiert, 5 min gerührt, dann wurden 5.0 g (19.9 mmol) (R)-2-Hydroxy-3-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionsäure-methylester und 20 mL Pyridin zugegeben und das
25 Reaktionsgemisch 1.5 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 4.9 g (20.0 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 2 h bei 100°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde mit 150 mL EtOAc versetzt, dreimal mit je 70 mL 1 M KHSO_4 -Lösung und 12 mal mit je 50 mL 15% K_2CO_3 -Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und
30 Lösungsmittels wurde der Rückstand in 60 mL THF gelöst, mit 250 mg LiOH in 10 mL Wasser versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das THF, versetzte den wässrigen Rückstand mit 60 mL TBME, filtrierte unlösliche Bestandteile ab, trennte die organische Phase ab und säuerte die wässrige Phase mit 1 M HCl an.

Nach 1 h bei RT wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 2.5 g (25% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 507$

5 $R_f = 0.10$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

1h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester

10 Zu einer Lösung von 600 mg (1.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenz-oxazol-6-yl)-ethylester, 417 mg (1.30 mmol) TBTU, 183 µL (1.30 mmol) Triethylamin in 10 mL DMF wurden 234 mg (1.30 mmol) 1-(4-Fluor-phenyl)-piperazin gegeben und das Reaktionsgemisch über bei RT geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde ohne weitere Aufarbeitung
15 via HPLC gereinigt, die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 490 mg (62% der Theorie)

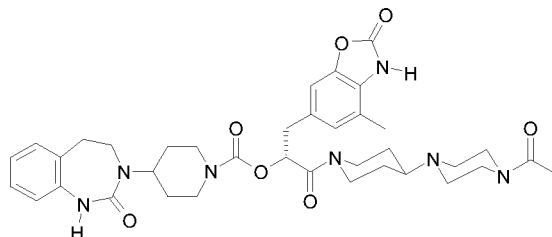
ESI-MS: $(M+H)^+ = 671$

Retentionszeit (HPLC): 4.0 min (Methode B)

20

Beispiel 1.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester
25

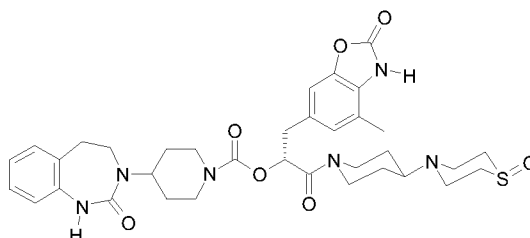


Hergestellt analog Beispiel 1h aus 600 mg (1.18 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-ethylester und 275 mg (1.30 mmol) 1-(4-Piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl-ethanon.
30

Ausbeute: 420 mg (51% der Theorie)
 ESI-MS: $(M+H)^+ = 702$
 Retentionszeit (HPLC): 2.7 min (Methode B)

5 Beispiel 1.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(1-oxo-1 λ^4 -thiomorpholin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester



10

1.2a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester

Zu einer Lösung von 500 mg (0.98 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenz-oxazol-6-yl)-ethylester, 350 mg (1.09 mmol) TBTU, 300 μ L (2.15 mmol) Triethylamin in 10 mL DMF wurden 200 mg (1.30 mmol) Piperidin-4-on (eingesetzt als Hydrat des Hydrochlorid-Salzes) gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde i.vac. eingeeengt, der Rückstand in DCM aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH 20:1 zu DCM/MeOH 10:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand mit DIPE verrührt, abgesaugt und getrocknet.

25 Ausbeute: 480 mg (83% der Theorie)
 ESI-MS: $(M-H)^- = 588$
 Retentionszeit (HPLC): 3.2 min (Methode B)

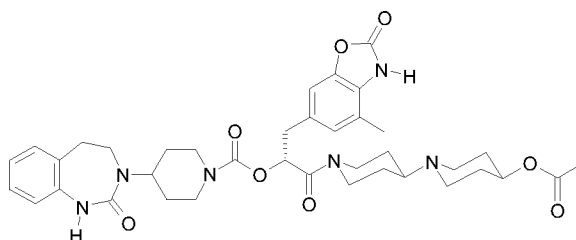
1.2b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-[4-(1-oxo-1 λ^4 -thio-morpho-lin-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethylester

Eine Lösung von 80 mg (0.14 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-2-(4-oxo-piperidin-1-yl)-ethylester und 32 mg (0.27 mmol) Thiomorpholin-1-oxid in 5 mL DCM wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C wurden 15 μ L (0.27 mmol) AcOH und 50 mg (0.33 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und die Reaktionsmischung 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Man engte i.vac. ein, nahm den Rückstand in 1 mL MeOH auf, filtrierte von unlöslichen Bestandteilen ab und reinigte das Rohprodukt via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

Ausbeute: 24 mg (26% der Theorie)
ESI-MS: (M+H)⁺ = 693
15 Retentionszeit (HPLC): 2.7 min (Methode B)

Beispiel 1.3

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-acetoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Zu einer Lösung von 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenz-oxazol-6-yl)-ethylester, 70 mg (0.22 mmol) TBTU, 35 μ L (0.25 mmol) Triethylamin in 1.5 mL DMF wurden 50 mg (0.22 mmol) Essigsäure- [1,4']bipiperidiny-4-yl-ester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 100 mL Wasser und 100 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, dreimal mit je 70 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch

(Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH₃ 50:47:3) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingengt, der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

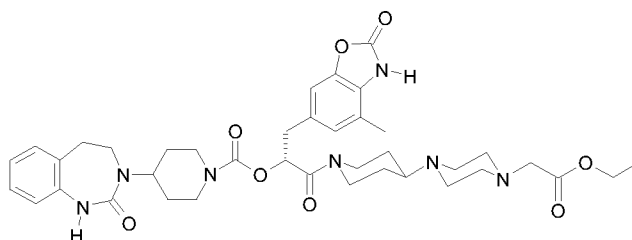
Ausbeute: 20 mg (14% der Theorie)

5 ESI-MS: (M+H)⁺ = 717

R_f = 0.49 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 2

- 10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



- 15 Zu einer Lösung von 100 mg (0.20 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenz-oxazol-6-yl)-ethylester, 71 mg (0.22 mmol) TBTU und 31 µL (0.22 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurden 56 mg (0.22 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingengt und lyophilisiert.

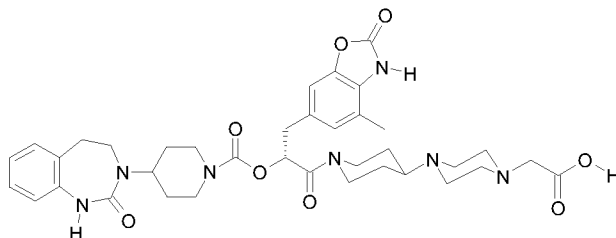
Ausbeute: 60 mg (41% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 746

Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode B)

25 Beispiel 2.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-carboxymethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Zu einer Lösung von 20 mg (0.03 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester in 1 mL THF
 5 wurde eine Lösung von 1 mg (0.04 mmol) LiOH in 0.5 mL Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde erneut mit 1 mg LiOH versetzt und 3 h bei RT gerührt. Man entfernte die Lösungsmittel im Stickstoffstrom und lyophilisierte den Rückstand. Das Produkt wurde als Lithium-Salz erhalten.

10 Ausbeute: 15 mg (80% der Theorie)

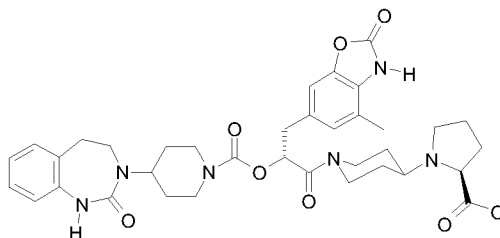
ESI-MS: $(M+H)^+ = 718$

Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode B)

Beispiel 3

15

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-[4-((S)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



20 Zu einer Lösung von 200 mg (0.39 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-ethylester, 140 mg (0.44 mmol) TBTU und 61 μ L (0.44 mmol) Triethylamin in 2 mL DMF wurden 93 mg (0.44 mmol) (S)-1-Piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT geschüttelt. Die Reaktionslösung

wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingeeengt und lyophilisiert.

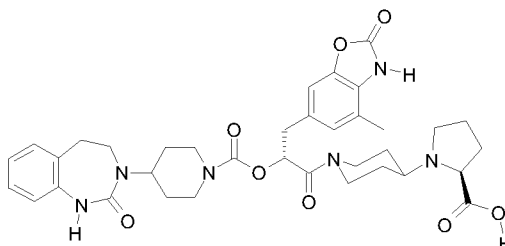
Ausbeute: 218 mg (79% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 703$

5 Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode A)

Beispiel 3.1

10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*S*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester



15 Zu einer Lösung von 200 mg (0.29 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*S*)-2-methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester in 9 mL THF wurde eine Lösung von 17 mg (0.71 mmol) LiOH in 3 mL Wasser gegeben und das Reaktionsgemisch 66 h bei RT gerührt. Man entfernte die Lösungsmittel im Stickstoffstrom und reinigte den Rückstand via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

20 Ausbeute: 49 mg (25% der Theorie)

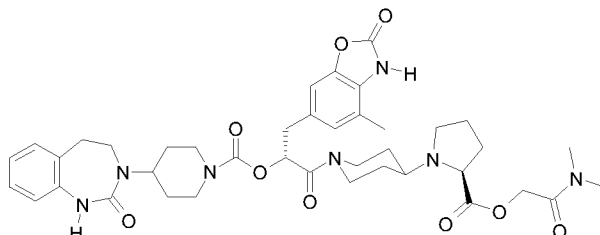
ESI-MS: $(M+H)^+ = 689$

Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode A)

Beispiel 3.2

25

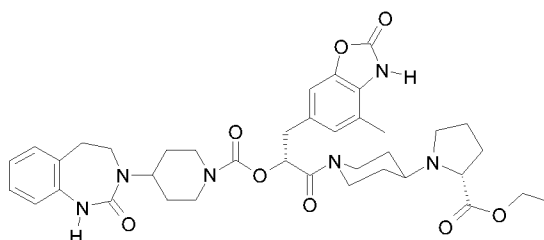
4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*S*)-2-dimethylcarbamoylmethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



- Zu einer Lösung von 34 mg (0.05 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*S*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester, 18 mg (0.06 mmol)
- 5 TBTU und 8 μ L Triethylamin in 2 mL DMF wurden 6 mg (0.06 mmol) 2-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-acetamid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT geschüttelt. Die Reaktionslösung wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.
- Ausbeute: 22 mg (58% der Theorie)
- 10 ESI-MS: $(M+H)^+ = 774$
- Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode A)

Beispiel 4

- 15 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*R*)-2-ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

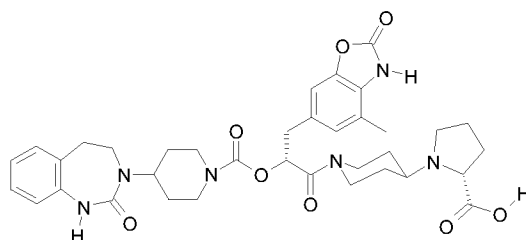


- Hergestellt analog zu Beispiel 3 aus 200 mg (0.39 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benz-oxazol-6-yl)-ethylester und 99 mg (0.44 mmol) (*R*)-1-Piperidin-4-yl-pyrrolidin-2-carbonsäureethylester. Nach Reinigung via HPLC (Lösungsmittelgemisch enthält 0.1% Trifluoressigsäure) erhielt man das Produkt als Trifluoracetat-Salz.
- 20 Ausbeute: 275 mg (84% der Theorie)
- 25 ESI-MS: $(M+H)^+ = 717$

Retentionszeit (HPLC): 2.6 min (Methode A)

Beispiel 4.1

- 5 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*R*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl-methyl)-2-oxo-ethylester



- Hergestellt analog zu Beispiel 3.1 aus 265 mg (0.37 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-
10 1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*R*)-2-ethoxy-carbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester und 22 mg (0.92 mmol) LiOH.

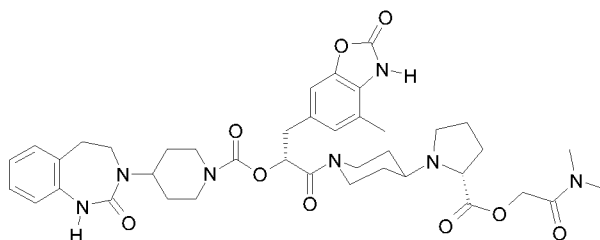
Ausbeute: 85 mg (33% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 689$

- 15 Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode A)

Beispiel 4.2

- 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*R*)-
20 2-dimethylcarbamoylmethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



- Hergestellt analog zu Beispiel 3.2 aus 85 mg (0.12 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-
benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-((*R*)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-piperi-
25 din-1-yl]-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester und 15

mg (0.14 mmol) 2-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-acetamid. Nach Reinigung via HPLC (Lösungsmittelgemisch enthält 0.1% Trifluoressigsäure) erhielt man das Produkt als Trifluoracetat-Salz.

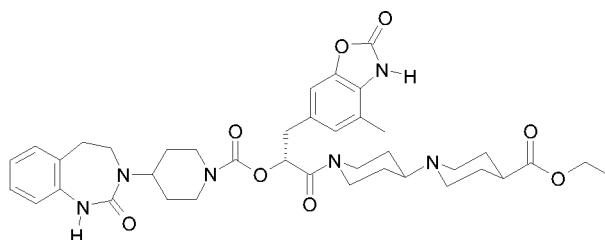
Ausbeute: 21 mg (19% der Theorie)

5 ESI-MS: $(M+H)^+ = 774$

Retentionszeit (HPLC): 2.5 min (Methode A)

Beispiel 5

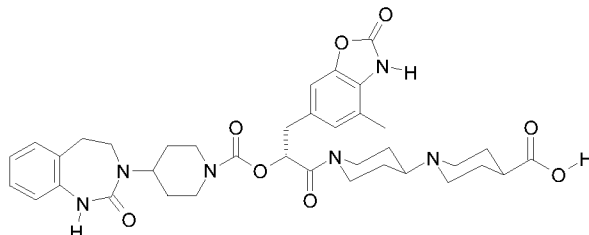
- 10 1'-{(*R*)-3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carboxyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidiny-4-carbonsäure-ethylester



- 15 Eine Lösung von 300 mg (0.59 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5,-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenz-oxazol-6-yl)-ethylester, 210 mg (0.65 mmol) TBTU und 100 μ L (0.72 mmol) Triethylamin in 20 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 220 mg (0.70 mmol) [1,4']Bipiperidiny-4-carbonsäureethylester (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid-Salz) und 400 μ L (2.87 mmol) Triethylamin. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei RT gerührt. Man
- 20 verdünnte mit EtOAc, wusch die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und trocknete diese über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Alox, Aktivitätsstufe II-III, Gradient DCM/EtOH 20:1 zu DCM/EtOH 10:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, i.vac. eingengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.
- 25 Ausbeute: 240 mg (56% der Theorie)
- ESI-MS: $(M+H)^+ = 731$
- Retentionszeit (HPLC): 3.0 min (Methode B)

Beispiel 5.1

1'-{(R)-3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidiny-4-carbonsäure

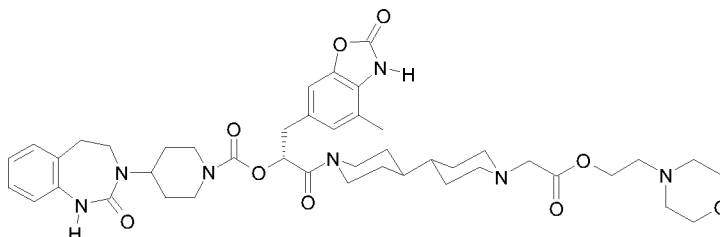


- Zu einer Lösung von 190 mg (0.26 mmol) 1'-{(R)-3-(4-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-[4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonyloxy]-propionyl}-1,4'-bipiperidiny-4-carbonsäureethylester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 12 mg (0.50 mmol) LiOH in 2 mL Wasser gegeben und die Reaktionslösung 3 h bei RT gerührt. Man verdünnte mit Wasser, entfernte i.vac. das THF, versetzte die wässrige Phase mit 4 M HCl bis zur schwach sauren Reaktion, wusch diese mit DCM und sättigte die wässrige Phase mit festem NaCl, wobei sich ein öliges Niederschlag abschied. Man dekantierte vom Lösungsmittel ab, nahm den Rückstand in DCM/MeOH auf und trocknete die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das Produkt als Hydrochlorid-Salz.

- Ausbeute: 175 mg (87% der Theorie)
 15 ESI-MS: (M-H)⁻ = 701
 Retentionszeit (HPLC): 2.8 min (Methode B)

Beispiel 6

- 20 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[1'-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonylmethyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-2-oxo-ethylester



6a) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester

Eine Lösung von 350 mg (0.69 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenz-oxazol-6-yl)-ethylester, 244 mg (0.76 mmol) TBTU und 138 µL (1.04 mmol) Triethylamin in 15 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die Zugabe von 175 mg (0.69 mmol) [4,4']Bipiperidiny-1-yl-essigsäureethylester. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei RT gerührt. Man entfernte i.vac. das Lösungsmittel, nahm den Rückstand in 30 mL EtOAc auf, wusch die organische Phase mit 30 mL 5% NaHCO₃-Lösung und trocknete diese über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/EtOH 19:1 zu DCM/EtOH 9:1) gereinigt. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und i.vac. eingengt.

Ausbeute: 240 mg (47% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 745

Retentionszeit (HPLC): 3.1 min (Methode B)

6b) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester

Zu einer Lösung von 240 mg (0.32 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(1'-ethoxycarbonylmethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethyl ester in 10 mL THF wurde eine Lösung von 39 mg (1.61 mmol) LiOH in 5 mL Wasser gegeben und die Reaktionslösung 1 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 1.61 mL 1 M HCl und engte i.vac ein. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser versetzt, ausgerührt, das Wasser abdekantiert und der Rückstand an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 240 mg (47% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 717

Retentionszeit (HPLC): 2.9 min (Methode B)

6c) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzodiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-[1'-(2-morpholin-4-yl-ethoxycarbonylmethyl)-4,4'-bipiperidiny-1-yl]-2-oxo-ethylester

Eine Lösung von 90 mg (0.13 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(1'-carboxymethyl-4,4'-bipiperidiny-1-yl)-1-(4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-ylmethyl)-2-oxo-ethylester, 48 mg (0.15 mmol) TBTU und 26 μ L (0.19 mmol) Triethylamin in 1.4 mL DMF wurde 1 h bei RT gerührt. Dann erfolgte die

5 Zugabe von 18 μ L (0.15 mmol) 2-Morpholin-4-yl-ethanol. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 4 Tropfen Ameisensäure, filtrierte über einen Spritzenfilter und reinigte via HPLC. Die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt, mit 5% NaHCO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit 50 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und

10 Lösungsmittels wurde der Rückstand mit DIPE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

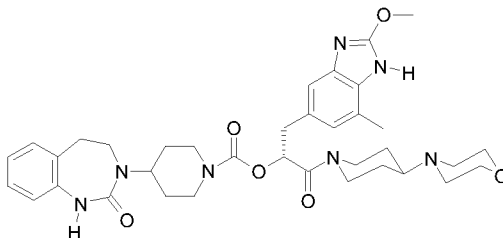
Ausbeute: 47 mg (45% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 830

Retentionszeit (HPLC): 2.6 min (Methode B)

15 Beispiel 7

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester



7a) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-methyl-5-nitro-phenyl)-acrylsäuremethylester

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 9.0 g (39.0 mmol) 4-Brom-2-methyl-6-nitro-phenylamin und 10.0 g (69.9 mmol) 2-Acetyl-amino-acrylsäuremethyl-ester in 100 mL Acetonitril und 100 mL Triethylamin 0.7 g (2.9 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und 0.9 g (2.9 mmol) Tri-*o*-tolyl-phosphan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 90°C Badtemperatur gerührt, i.vac. eingengt, der Rückstand mit 200 mL Wasser und 200 mL EtOAc versetzt und der Niederschlag abfiltriert. Die Kristalle wurden in 500 mL MeOH unter Rückfluss gelöst, heiß abfiltriert und das Filtrat i.vac. bis zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 8.0 g (70% der Theorie)

30 ESI-MS: $(M+H)^+ = 294$

7b) 3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-oxo-propionsäure

Zu einer Lösung von 8.0 g (53.1 mmol) (Z,E)-2-Acetylamino-3-(4-amino-methyl-5-nitro-phenyl)-acrylsäuremethylester in 60 mL 1,4-Dioxan wurden 60 mL einer 4 M HCl zudo-
5 siert, 3 h unter Rückfluss gerührt, die Reaktionslösung i.vac. eingeeengt und der Rückstand mit Eis versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 6.5 g (95% der Theorie)

EI-MS: (M)⁺ = 238

10

7c) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure

Unter Stickstoffatmosphäre wurden zu einer auf -35°C gekühlten Lösung von 6.5 g (26.0 mmol) 3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-oxo-propionsäure und 4.5 mL (32.4 mmol) Triethylamin in 100 mL THF innerhalb von 15 min eine Lösung von 12.0 g (37.4 mmol)
15 (1R)-B-Chlordiisopinocampheylboran in 40 mL THF zugetropft und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung bei 5°C vorsichtig mit 60 mL 1 M NaOH und 150 mL Diethylether versetzt und 15 min gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, dreimal mit je 40 mL 1 M NaOH und einmal mit 40 mL Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit halbkonz. HCl unter
20 Eisbadkühlung sauer gestellt und zweimal mit jeweils 120 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.vac. eingeeengt. Man erhielt das Rohprodukt, welches ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 6.0 g (67% der Theorie)

25 7d) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester

Zu 90 mL MeOH wurden unter Eis-Aceton-Kühlung 4.0 mL (54.8 mmol) SOCl₂ und bei 0°C 6.0 g (17.5 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure in 10 mL MeOH langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei 0°C und 1 h bei RT gerührt und anschließend i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit EtOAc versetzt, mit
30 gesättigter NaHSO₄-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH 100:1 zu 50:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.4 g (76% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 255

R_f = 0.43 (Polygram, DCM/MeOH 50:1)

7e) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

5 Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.8 g (14.7 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 25 mL Pyridin unter Eisbadkühlung zuerst mit 2.7 g (13.4 mmol) Chlorameisensäure-4-nitro-phenylester versetzt, 30 min bei RT gerührt, dann mit 3.4 g (13.2 mmol) (R)-3-(4-Amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-methylester in 15 mL Pyridin versetzt, nochmals 2 h bei RT gerührt, und anschließend mit 3.5 g (14.3 mmol) 3-Piperidin-4-yl-1,3,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-2-on versetzt und 5 h bei RT gerührt. Nach beendeter Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch i.vac. eingengt, der Rückstand mit EtOAc versetzt, die organische Phase mit 10% KHSO₄-Lösung und gesättigter NaHSO₄-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 25:1) gereinigt.

15 Ausbeute: 3.7 g (50% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 526

R_f = 0.42 (Polygram, DCM/MeOH 25:1)

20 7f) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-diamino-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Eine Suspension von 2.00 g (3.24 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(4-amino-3-methyl-5-nitro-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester und 300 mg 10% Pd/C in 100 mL MeOH wurde 3.5 h bei 50°C und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wurde filtriert, das Filtrat i.vac. eingengt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH 30:1 zu DCM/MeOH 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.35 g (84% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 496

30 7g) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethyl ester

Eine Lösung von 1.00 g (2.02 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-2-(3,4-diamino-5-methyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester und 2.00 mL (15.01 mmol) Tetramethoxymethan in 20 mL MeOH wurde in Gegen-

wart von 40 mg (0.21 mmol) Toluolsulfonsäure-Hydrat 1 h unter Rückfluss erhitzt. Man engte i.vac. ein und reinigte den Rückstand chromatographisch (Alox, Aktivitätsstufe II-III, DCM/MeOH 20:1).

Ausbeute: 0.99 g (92% der Theorie)

5 ESI-MS: $(M+H)^+ = 536$

7h) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester

10 Zu einer Lösung von 0.98 g (1.83 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-methoxycarbonyl-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester in 18 mL THF wurde eine Lösung von 0.10 g (4.18 mmol) LiOH in 6 mL Wasser gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Man versetzte mit 1.05 mL 4 M HCl und entfernte i.vac. das THF. Vom öligen Rückstand wurde abdekantiert, dieser in DCM/MeOH gelöst und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhielt man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 0.80 g (80% der Theorie)

ESI-MS: $(M-H)^- = 520$

Retentionszeit (HPLC): 2.7 min (Methode B)

20

7i) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethylester

25 Zu einer Lösung von 90 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)-ethylester, 60 mg (0.19 mmol) TBTU und 30 μ L (0.22 mmol) Triethylamin in 1 mL DMF wurden 40 mg (0.24 mmol) 4-Piperidin-4-yl-morpholin gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne Aufarbeitung via HPLC gereinigt; die das Produkt enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und lyophilisiert.

30

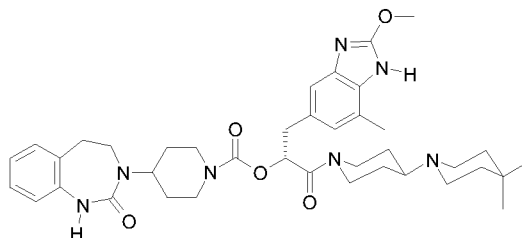
Ausbeute: 44 mg (40% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 674$

Retentionszeit (HPLC): 6.9 min (Methode C)

Beispiel 7.1

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4,4-dimethyl-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Hergestellt analog Beispiel 7i aus 90 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-ethylester und 55 mg (0.20 mmol) 4,4-Dimethyl-[1,4']bipiperidiny (eingesetzt als Bis-Hydrochlorid-Salz), wobei 100 μ L (0.72 mmol) Triethylamin verwendet wurden.

Ausbeute: 38 mg (33% der Theorie)

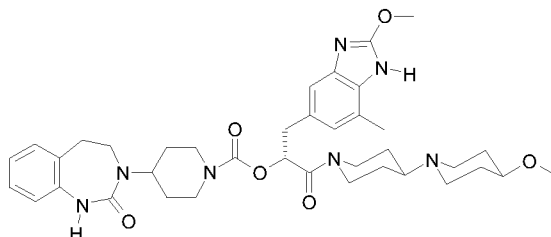
ESI-MS: $(M+H)^+ = 700$

Retentionszeit (HPLC): 7.4 min (Methode C)

15

Beispiel 7.2

4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-methoxy-1,4'-bipiperidiny-1'-yl)-1-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



Hergestellt analog Beispiel 7i aus 90 mg (0.16 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-ethylester und 55 mg (0.20 mmol) 4-Methoxy-[1,4']bipiperidiny (einge-

20

setzt als Bis-Hydrochlorid-Salz), wobei 100 µL (0.72 mmol) Triethylamin verwendet wurden.

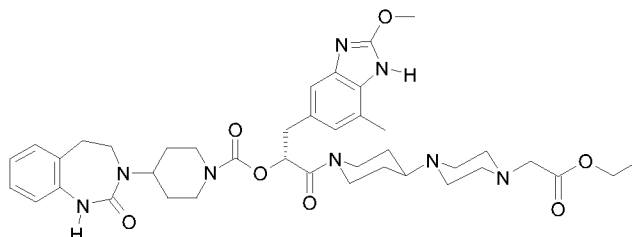
Ausbeute: 44 mg (38% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 702$

5 Retentionszeit (HPLC): 7.1 min (Methode C)

Beispiel 7.3

10 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-[4-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-1-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-ylmethyl)-2-oxo-ethylester



15 Hergestellt analog Beispiel 7i aus 150 mg (0.27 mmol) 4-(2-Oxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,3-benzdiazepin-3-yl)-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-carboxy-2-(2-methoxy-7-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)-ethylester und 85 mg (0.33 mmol) (4-Piperidin-4-yl-piperazin-1-yl)-essigsäureethylester.

Ausbeute: 21 mg (10% der Theorie)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 759$

Retentionszeit (HPLC): 7.2 min (Methode C)

20

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

25 Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30 1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

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

5

Herstellungsverfahren:

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

10

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat[®] mit 1 mg Wirkstoff

15 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
20 Wasser gereinigt ad	15.0	µl

Herstellungsverfahren:

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

25

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

30 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.

5

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Lecithin 0.1 %

Treibgas ad 50.0 µl

15

Herstellungsverfahren:

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

20 Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25 Wirkstoff 1.0 mg

Natriumchlorid 0.9 mg

Benzalkoniumchlorid 0.025 mg

Dinatriumedetat 0.05 mg

Wasser gereinigt ad 0.1 ml

30

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

5 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg

10 Wasser für Injektionszwecke ad 5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen

15 auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

20

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
25 Natriumchlorid	180 mg
Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

30 Herstellung:

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

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

5

Zusammensetzung:

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

10 Wasser für Injektionszwecke ad 2 ml

Herstellung:

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

15

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg

20 Wasser für Injektionszwecke ad 10 ml

Herstellung:

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

25

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

30 Zusammensetzung:

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
5 von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse
abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

- 10 Kapseln mit 20 mg Wirksubstanzen

Zusammensetzung:

- | | |
|-----------------------------|--------|
| Wirksubstanzen | 20 mg |
| Maisstärke | 80 mg |
| 15 Kieselsäure, hochdispers | 5 mg |
| Magnesiumstearat | 2.5 mg |

Herstellung:

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

Beispiel XI

- 25 Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanzen

Zusammensetzung:

- | | |
|----------------------------------|---------|
| Wirksubstanzen | 50 mg |
| Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad | 1700 mg |
- 30

Herstellung:

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

Beispiel XII

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 mL

5 Zusammensetzung:

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

10

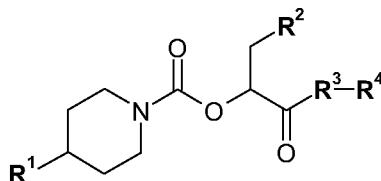
Herstellung:

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

15

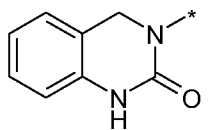
PATENTANSPRÜCHE

1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel I

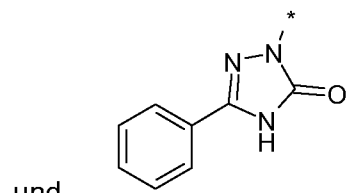
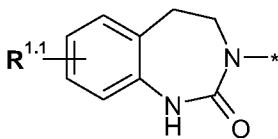


5

in der

R¹ eine Gruppe ausgewählt aus

10

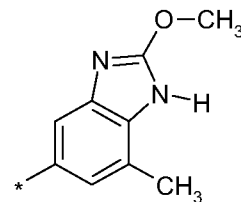
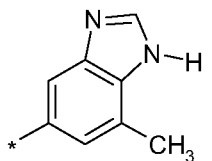
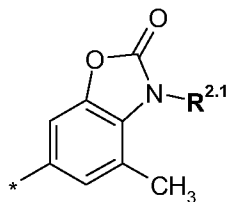


und

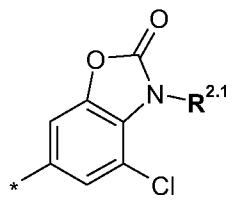
worin

R¹·¹ H oder H₃C-O- darstellt,

15

R² eine Gruppe ausgewählt aus

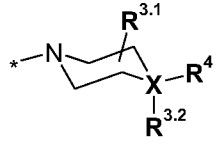
und



20 worin

$R^{2.1}$ H oder H_3C - darstellt,

R^3 eine Gruppe der allgemeinen Formeln II



5

worin

X N oder C,

10

$R^{3.1}$ H oder C_{1-3} -Alkyl-,

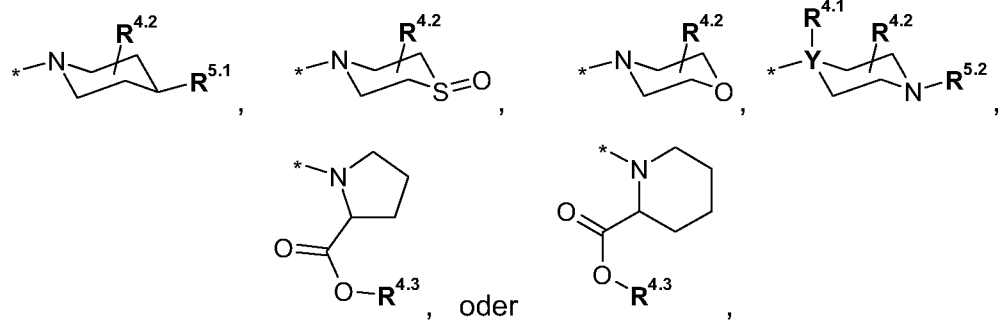
$R^{3.2}$ ein freies Elektronenpaar, wenn $X = N$ ist, oder

15

$R^{3.2}$ H oder C_{1-3} -Alkyl-, wenn $X = C$ ist, darstellt,

R^4 Phenyl- oder

R^4 eine Gruppe der allgemeinen Formeln III



20

worin

25

Y C und

$R^{4.1}$ H oder C_{1-3} -Alkyl-, oder

Y N und

R^{4.1} ein freies Elektronenpaar,

5

mit der Maßgabe, dass **X** und **Y** nicht gleichzeitig N bedeuten,

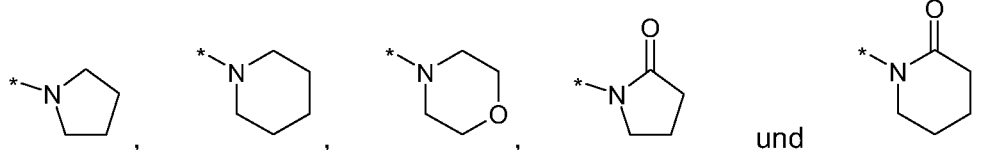
R^{4.2} H oder C₁₋₃-Alkyl-,

10

R^{4.3} H, C₁₋₆-Alkyl-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
(C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
(C₁₋₃-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
C₁₋₃-Alkyl-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-O- oder **R^{4.3.1}**-C₂₋₄-alkylen-,

15

R^{4.3.1} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



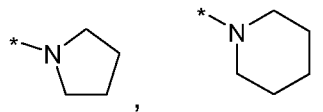
R^{5.1} C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Alkyl-O-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-,
R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-NH-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-O-,
20 **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C(O)- oder
R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-C(O)-,

25

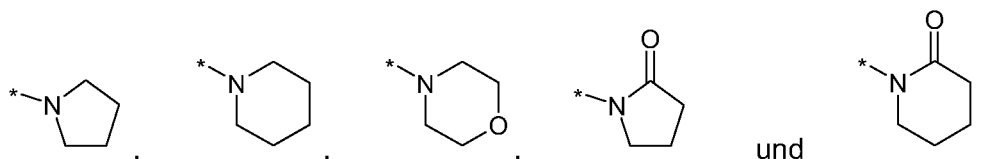
R^{5.1.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-,
C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
(C₁₋₆-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
(C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-,
R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.1.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

30

R^{5.1.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



R^{5.1.1.2} eine Gruppe ausgewählt aus



5

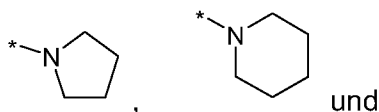
R^{5.2} **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C(O)-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-C(O)- oder **R^{5.2.1}**-C(O)-,

10

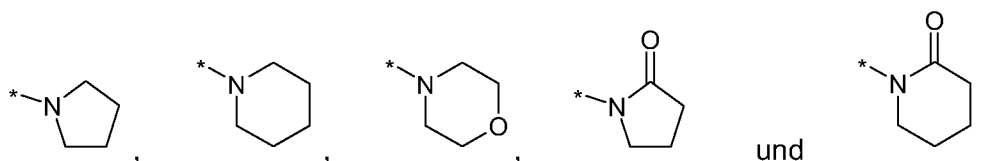
R^{5.2.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.2.1.1}**-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.2.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

15

R^{5.2.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



R^{5.2.1.2} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



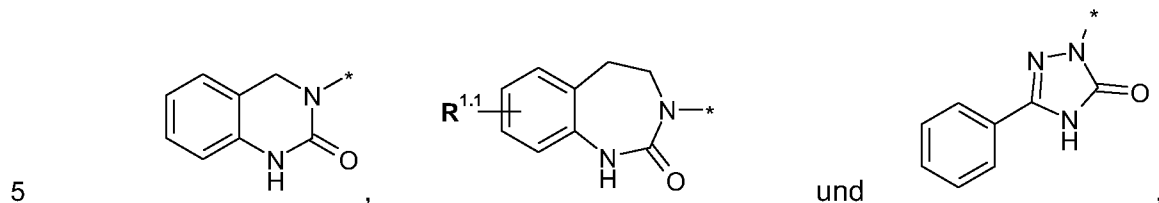
20

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
 25 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren
 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

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

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus

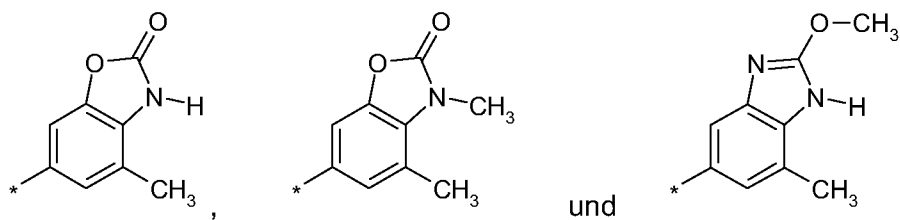


worin

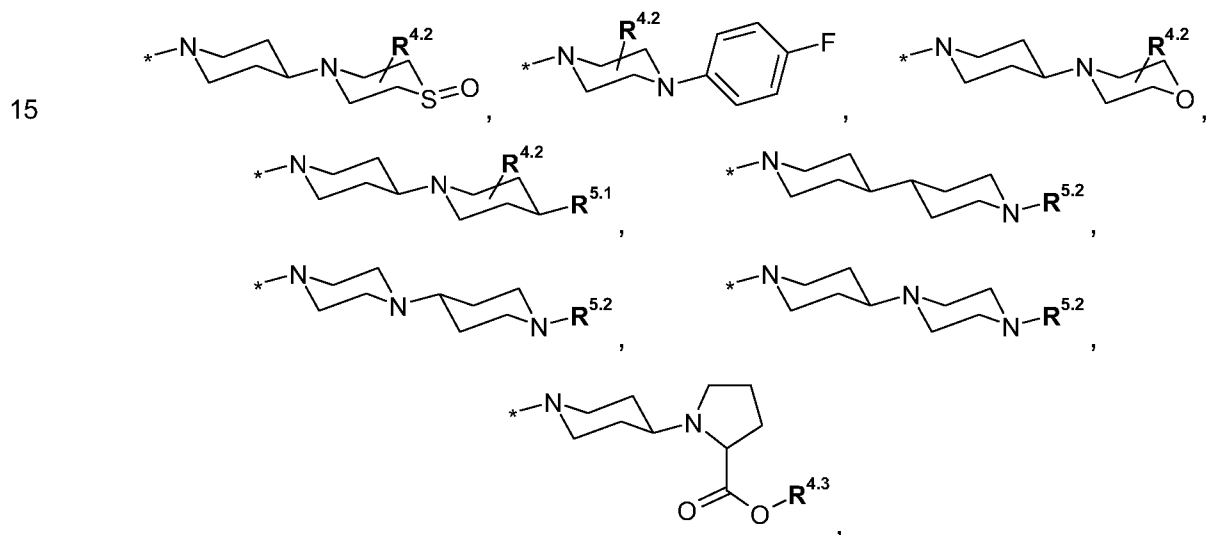
$R^{1.1}$ H oder H_3C-O- darstellt,

10

R^2 eine Gruppe ausgewählt aus



R^3-R^4 zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln IV

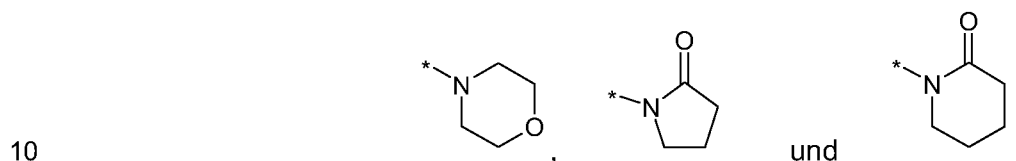


20 worin

R^{4.2} H oder H₃C-,

5 **R^{4.3}** H, C₁₋₆-Alkyl-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
(C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
(C₁₋₃-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder
R^{4.3.1}-C₂₋₄-alkylen-,

R^{4.3.1} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus

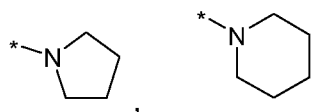


R^{5.1} C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-O-, C₁₋₃-Alkyl-C(O)-O- oder **R^{5.1.1}**-O-C(O)-,
R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-NH-, **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-O- oder
R^{5.1.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,

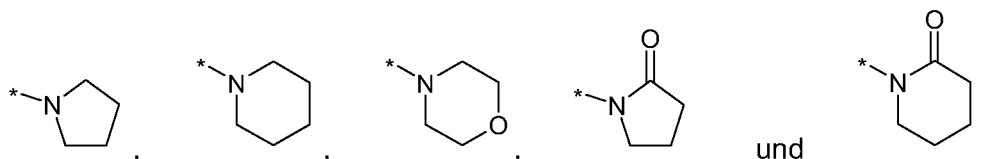
15

R^{5.1.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-,
C₁₋₃-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-,
(C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₃-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-,
C₁₋₃-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.1.1.1}**-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder
20 **R^{5.1.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

R^{5.1.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



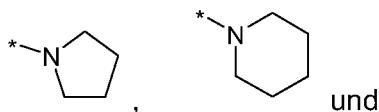
25 **R^{5.1.1.2}** eine Gruppe ausgewählt aus



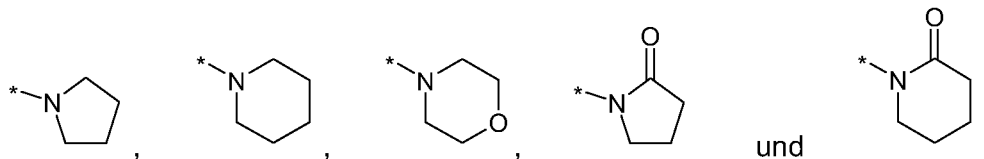
$R^{5.2}$ C_{1-3} -Alkyl-C(O)-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_{1-3} -alkylen-, $R^{5.2.1}$ -O-C(O)-C(O)- oder $R^{5.2.1}$ -O-C(O)- C_{1-3} -alkylen-C(O)-,

5 $R^{5.2.1}$ H, C_{1-8} -Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl- C_{1-3} -alkylen-, HO- C_{2-4} -alkylen-, C_{1-3} -Alkyl-O- C_{2-4} -alkylen-, (C_{1-3} -Alkyl) $_2$ N- C_{2-4} -alkylen-, (C_{1-3} -Alkyl) $_2$ N-C(O)- C_{1-3} -alkylen-, C_{1-3} -Alkyl-C(O)-O- C_{1-3} -alkylen-, C_{1-3} -Alkyl-O-C(O)-O- C_{1-3} -alkylen-, $R^{5.2.1.1}$ -C(O)- C_{1-3} -alkylen- oder $R^{5.2.1.2}$ - C_{2-4} -alkylen-,

10 $R^{5.2.1.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



$R^{5.2.1.2}$ eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



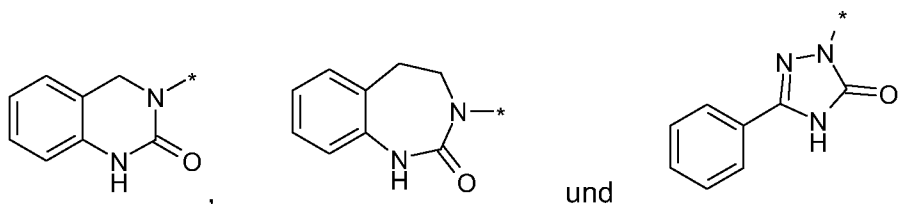
15

bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren
20 physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

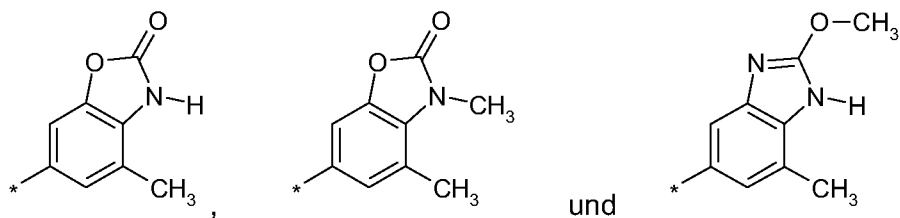
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus

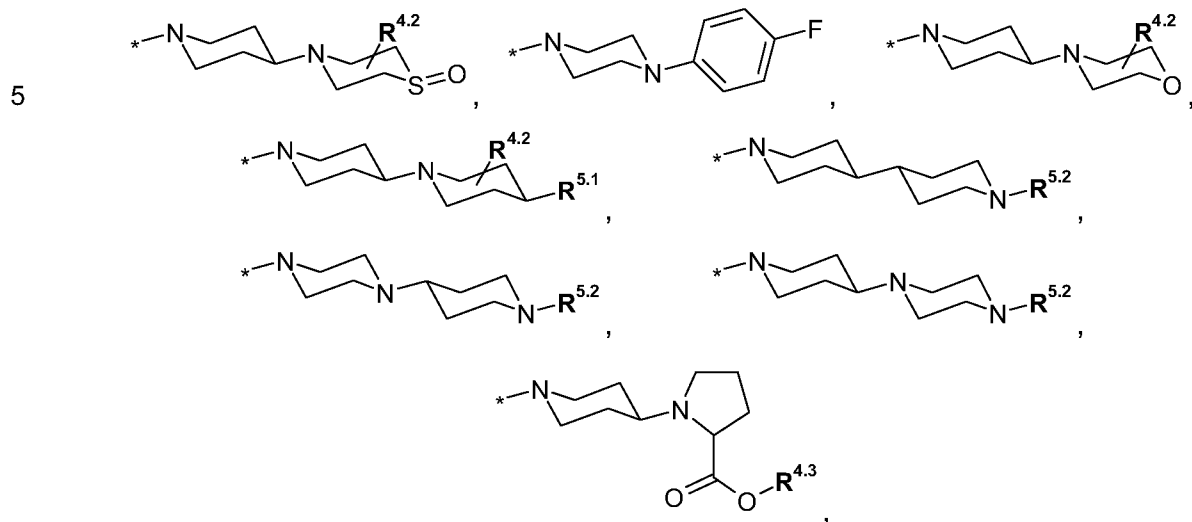


25

R² eine Gruppe ausgewählt aus



R³-R⁴ zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln **IV**



10 worin

R^{4.2} H oder H₃C-,

15 **R^{4.3}** H, C₁₋₆-Alkyl-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{4.3.1}**-C₂₋₄-alkylen-,

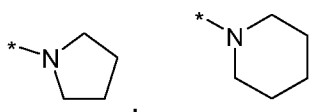
R^{4.3.1} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



20 **R^{5.1}** **R^{5.1.1}**-O-C(O)- oder **R^{5.1.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,

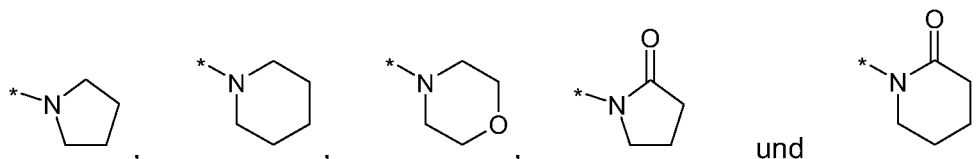
R^{5.1.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-,
R^{5.1.1.1}-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.1.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

R^{5.1.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



10

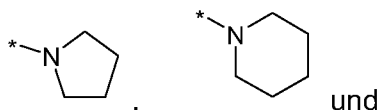
R^{5.1.1.2} eine Gruppe ausgewählt aus



R^{5.2} **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C(O)- oder
R^{5.2.1}-O-C(O)-C₁₋₃-alkylen-C(O)-,

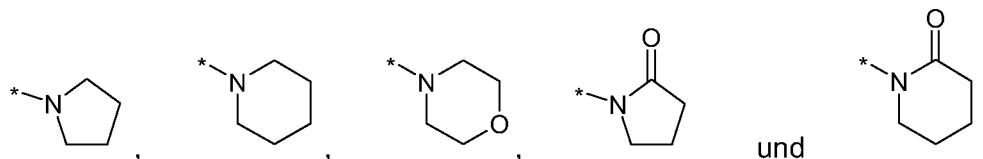
R^{5.2.1} H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, Indanyl-, Pyridyl-C₁₋₃-alkylen-, HO-C₂₋₄-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C₂₋₄-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C₂₋₄-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C₂₋₄-alkylen-, H₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 (C₁₋₆-Alkyl)-NH-C(O)-C₁₋₃-alkylen-, (C₁₋₆-Alkyl)₂N-C(O)-C₁₋₃-alkylen-,
 C₁₋₆-Alkyl-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-, C₁₋₆-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₃-alkylen-,
R^{5.2.1.1}-C(O)-C₁₋₃-alkylen- oder **R^{5.2.1.2}**-C₂₋₄-alkylen-,

R^{5.2.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



25

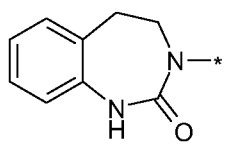
R^{5.2.1.2} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus



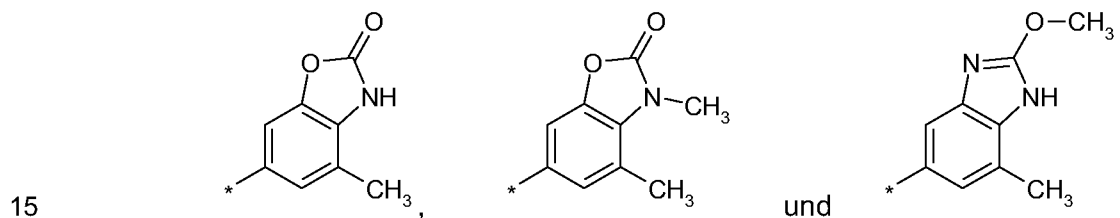
bedeutet,

- 5 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

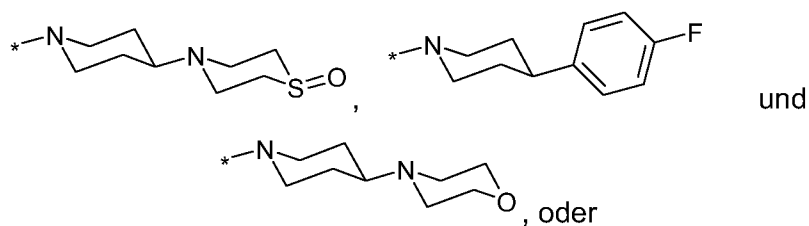
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
- 10 **R¹** eine Gruppe



- R²** eine Gruppe ausgewählt aus

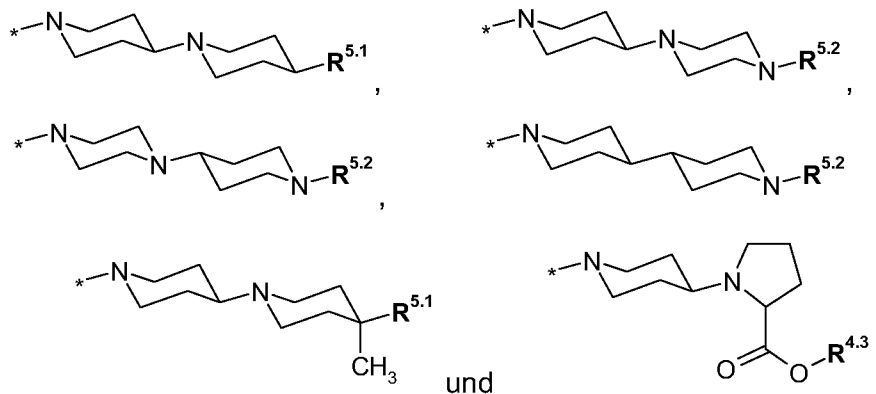


- R³-R⁴** zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



20

- R³-R⁴** zusammen eine Gruppe der allgemeinen Formeln IV



5 worin

R^{4.3} H, C₁₋₆-Alkyl-, (H₃C)₂N-C₂₋₃-alkylen-, (H₃C)₂N-C(O)-C₁₋₂-alkylen-, C₁₋₂-Alkyl-O-C(O)-O-C₂₋₃-alkylen- oder **R^{4.3.1}**-C₂₋₃-alkylen-,

10 $\mathbf{R}^{4.3.1}$ eine Gruppe ausgewählt aus



R^{5.1} H₃C-, H₃C-O-, C₁₋₂-Alkyl-C(O)-O-, R^{5.1.1}-O-C(O)-,

15 **R^{5.1.1}** H, C₁₋₆-Alkyl-, (H₃C)₂N-C₂₋₃-alkylen-, (H₃C)₂N-C(O)-C₁₋₂-alkylen-,
C₁₋₂-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₂-alkylen- oder **R^{5.1.1.1}**-C₂₋₃-alkylen-,

R^{5.1.1.1} eine Gruppe ausgewählt aus



20

R^{5.2} H₃C-C(O)-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₂-alkylen-, **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C(O)- oder **R^{5.2.1}**-O-C(O)-C₁₋₂-alkylen-C(O)-,

R^{5.2.1} H, C₁₋₆-Alkyl-, (H₃C)₂N-C₂₋₃-alkylen-, (H₃C)₂N-C(O)-C₁₋₂-alkylen-,
C₁₋₂-Alkyl-O-C(O)-O-C₁₋₂-alkylen- oder **R^{5.2.1.1}**-C₂₋₃-alkylen-,

R^{5.2.1.1} eine Gruppe darstellt ausgewählt aus

5

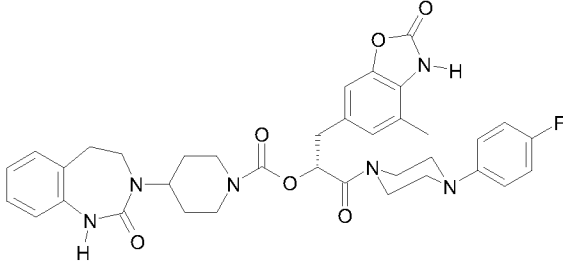
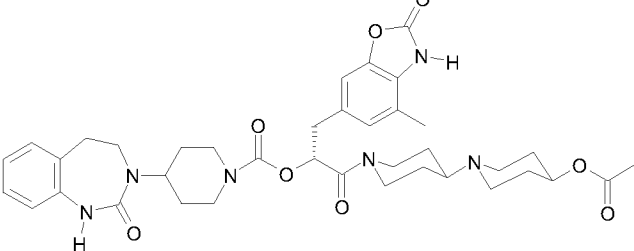
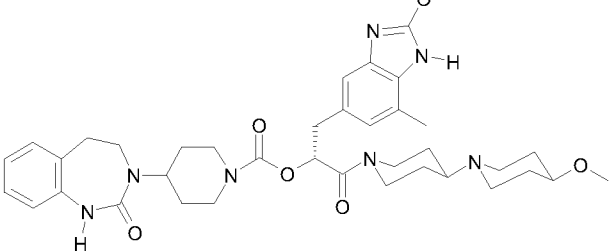
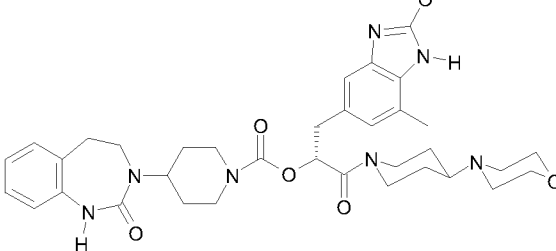
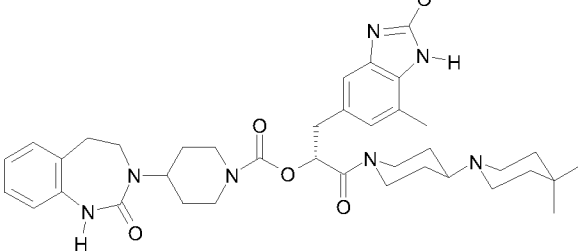


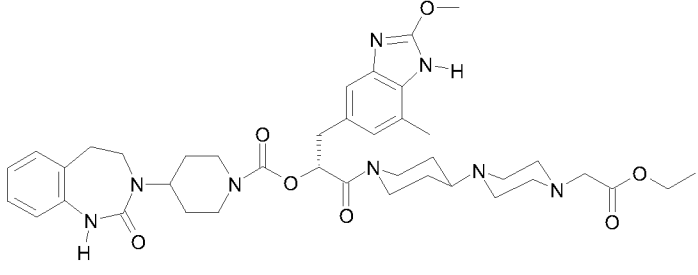
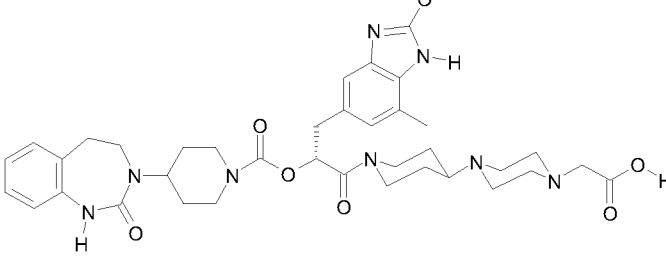
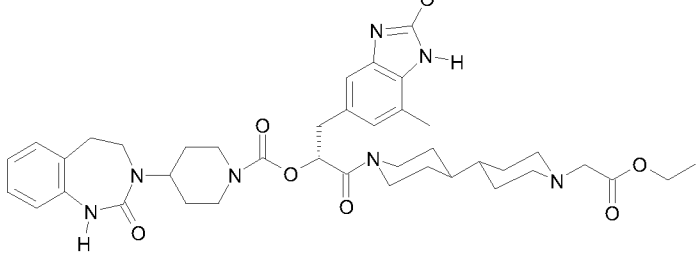
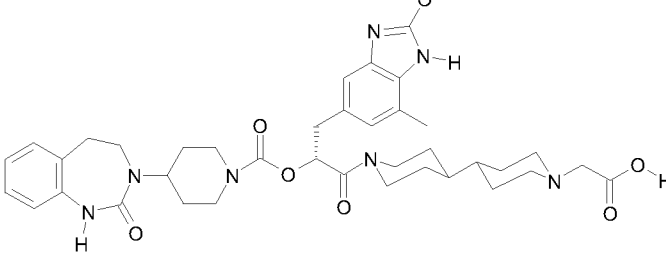
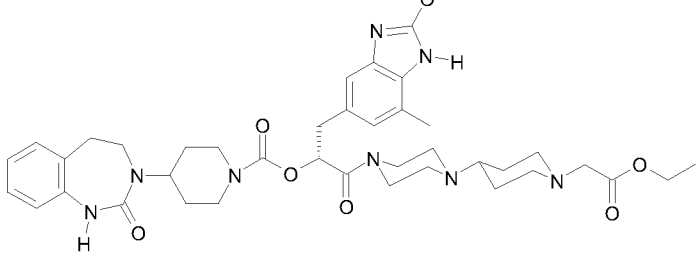
bedeutet,

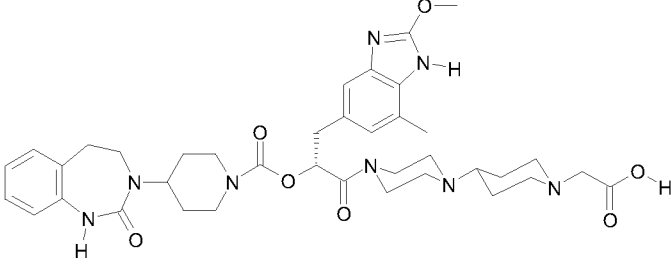
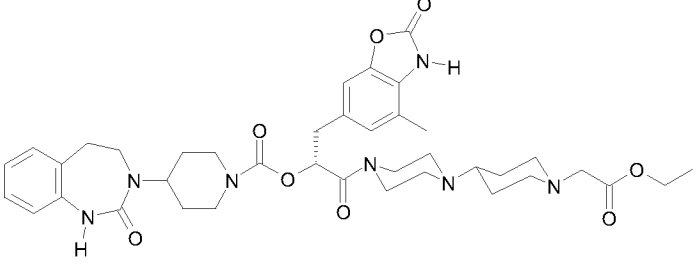
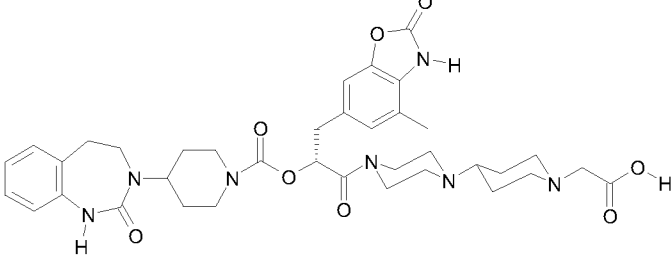
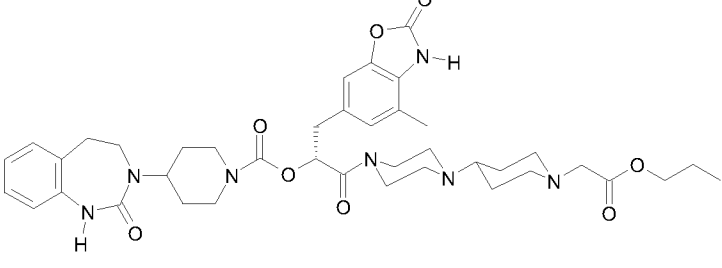
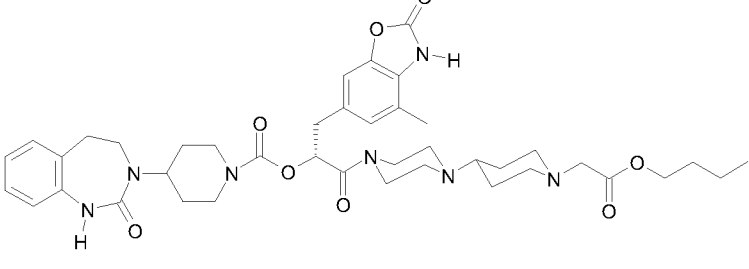
deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren
10 Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren
physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

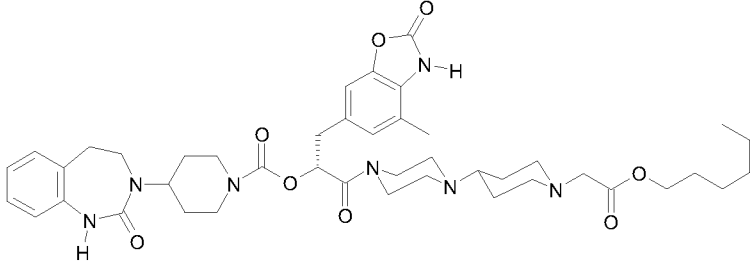
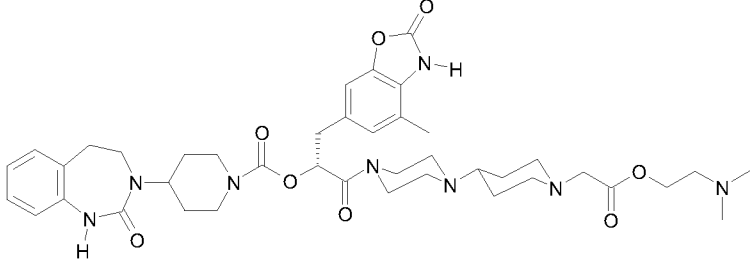
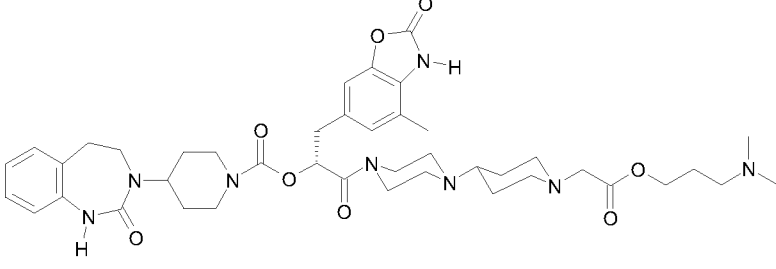
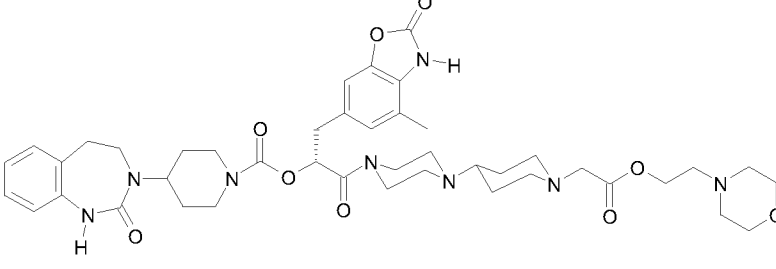
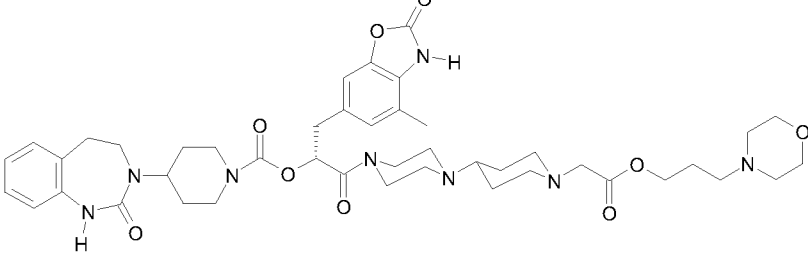
5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

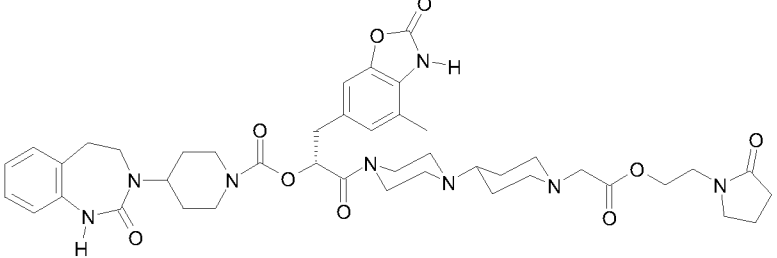
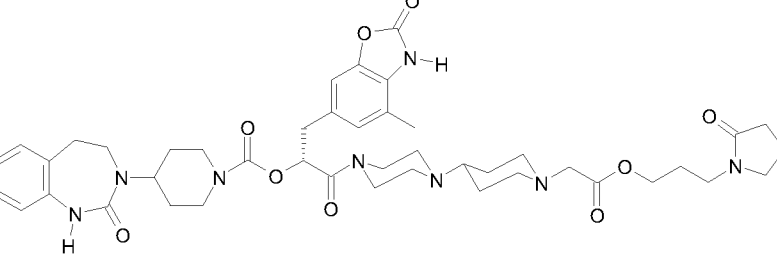
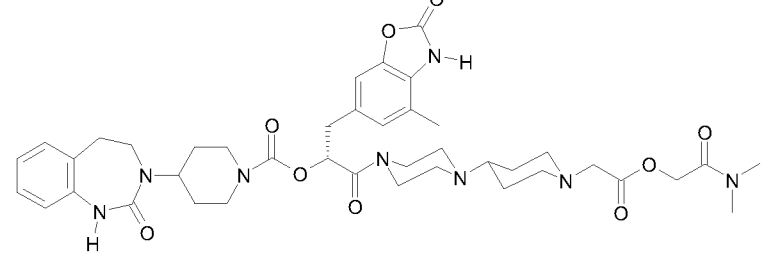
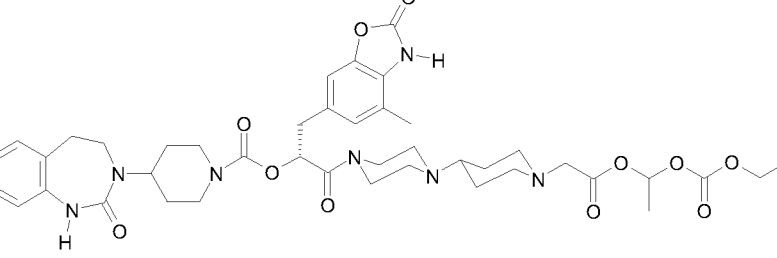
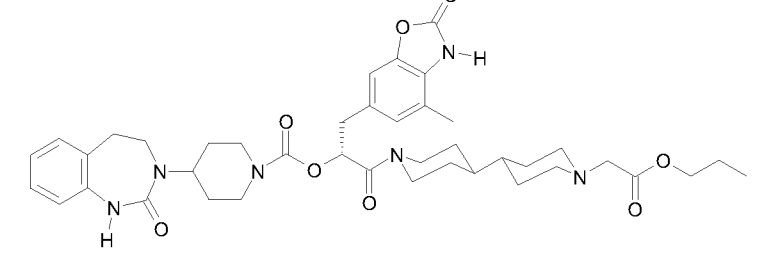
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	

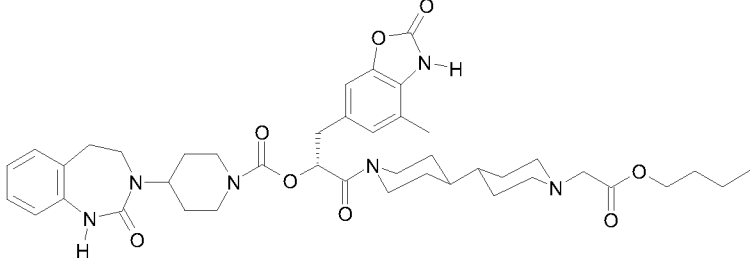
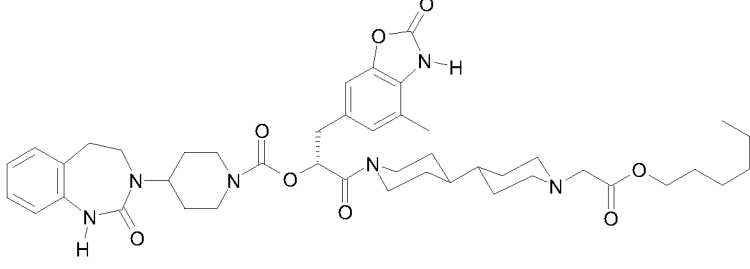
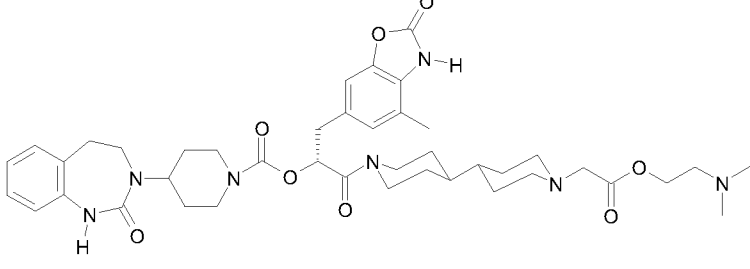
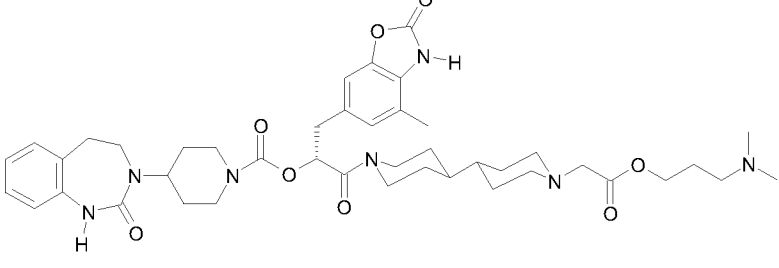
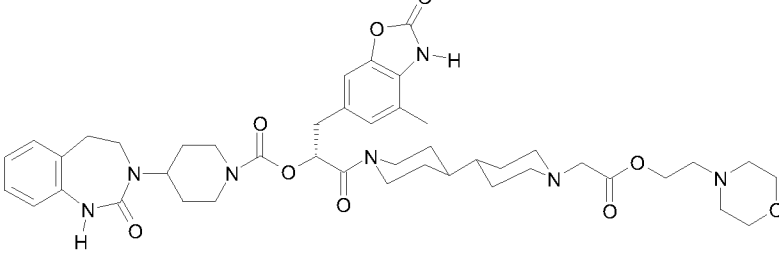
Nr.	Struktur
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

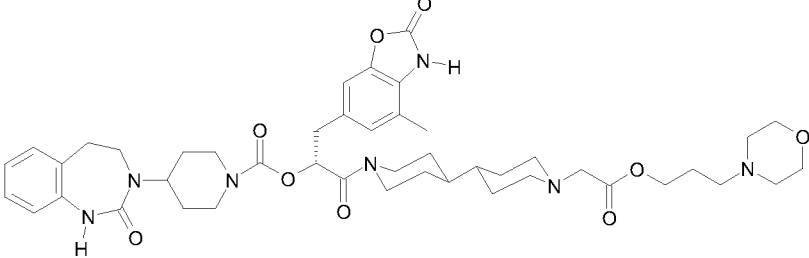
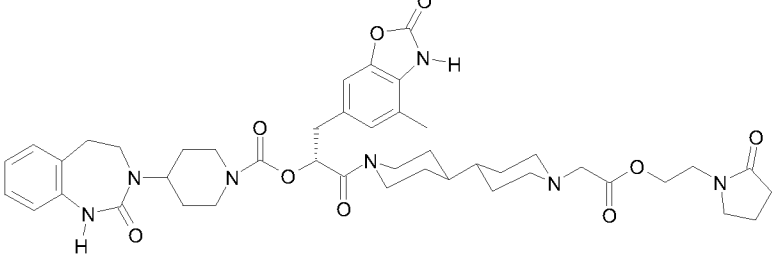
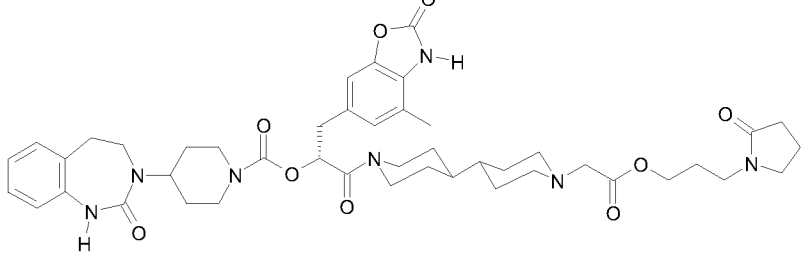
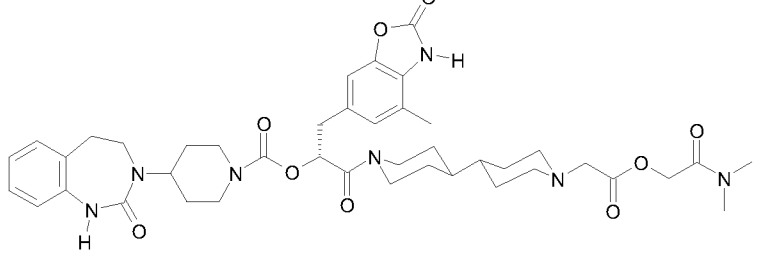
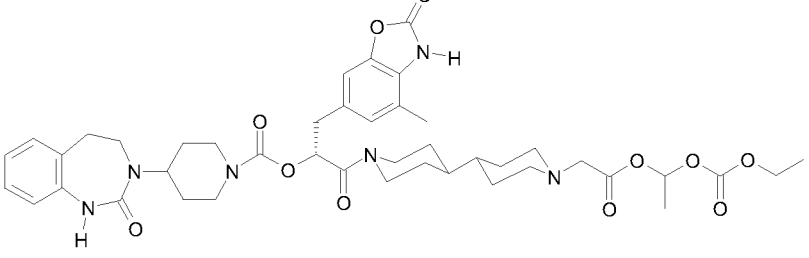
Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

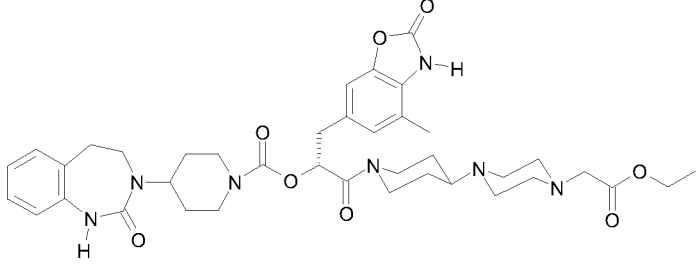
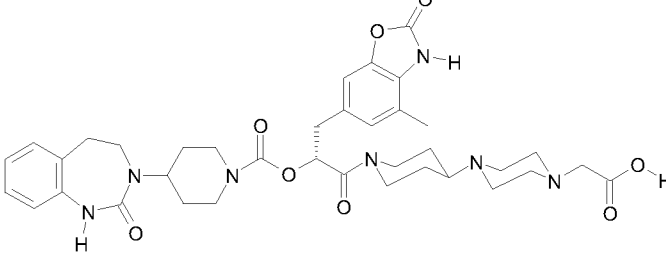
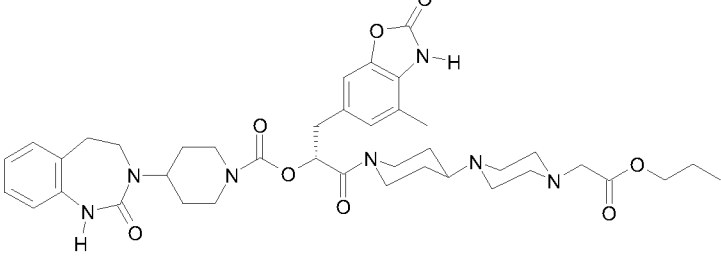
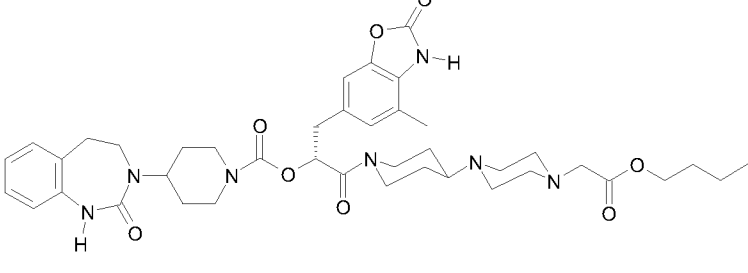
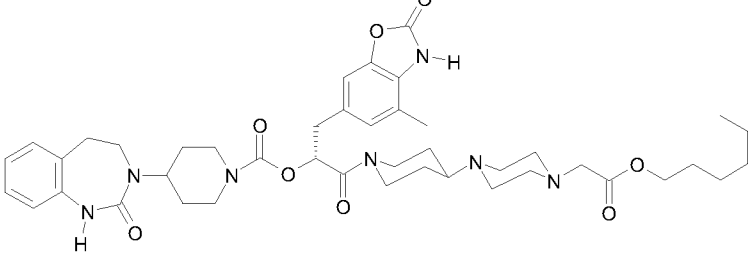
Nr.	Struktur
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	

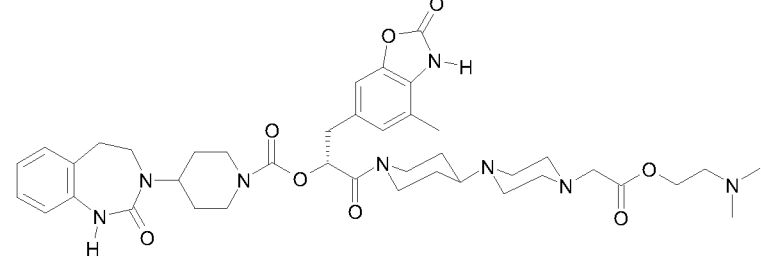
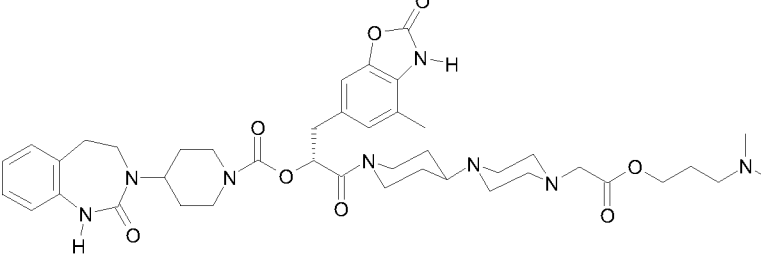
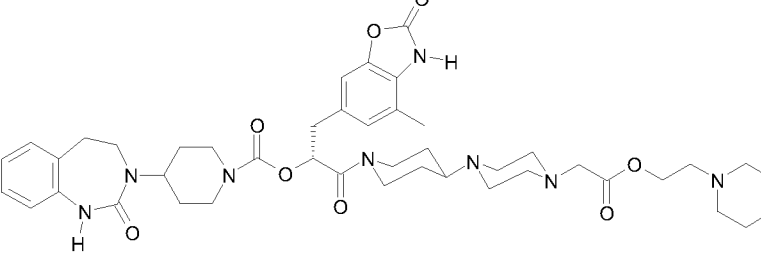
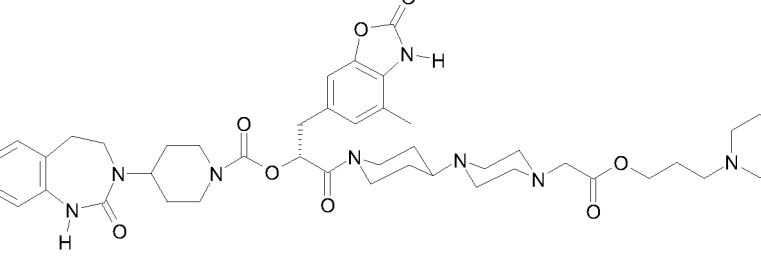
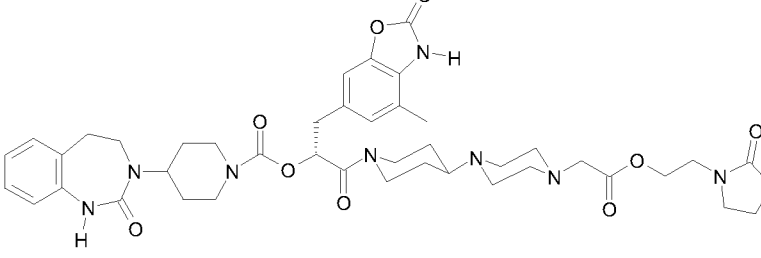
Nr.	Struktur
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	

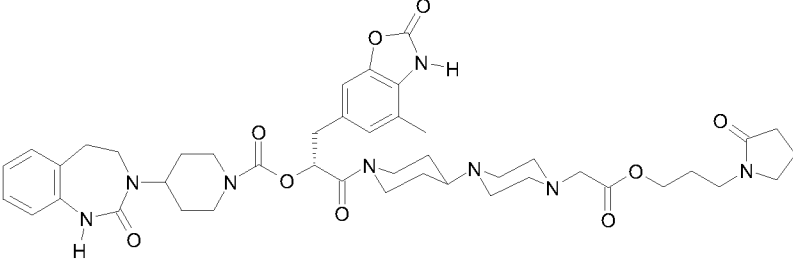
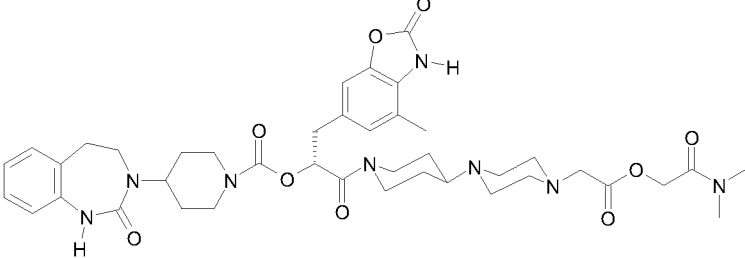
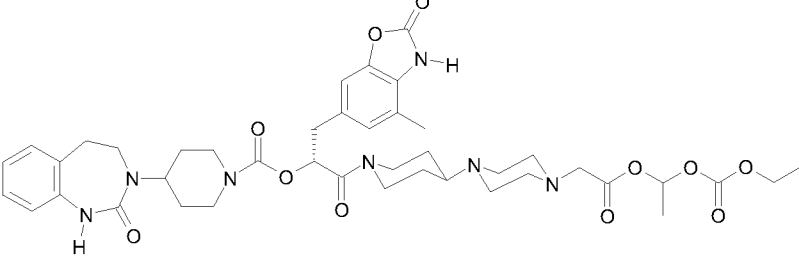
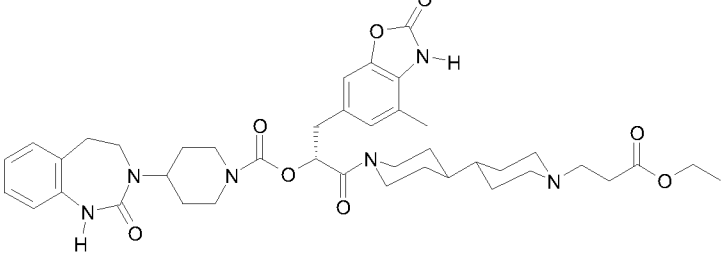
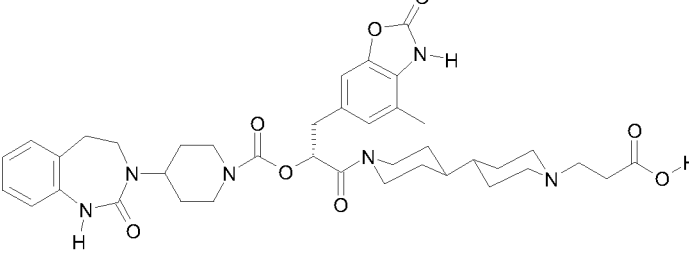
Nr.	Struktur
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	

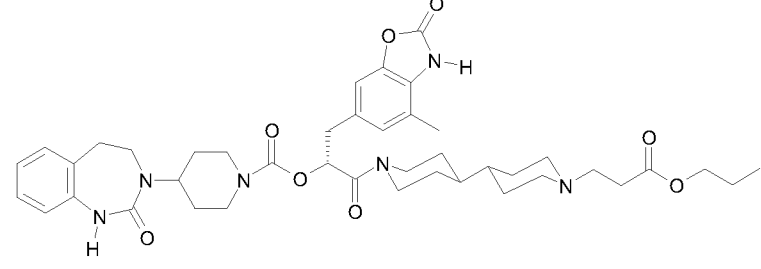
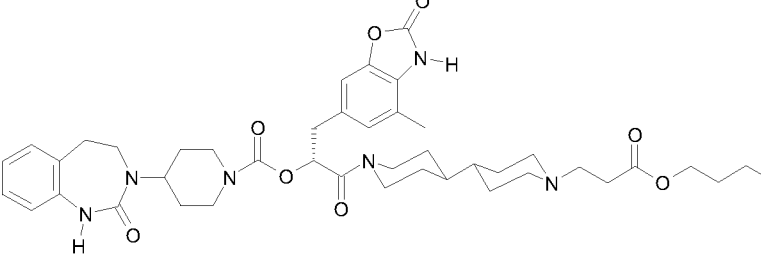
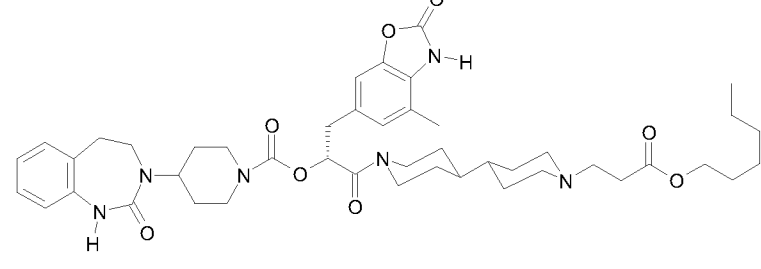
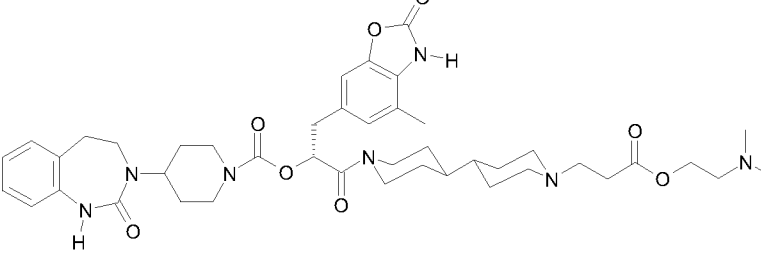
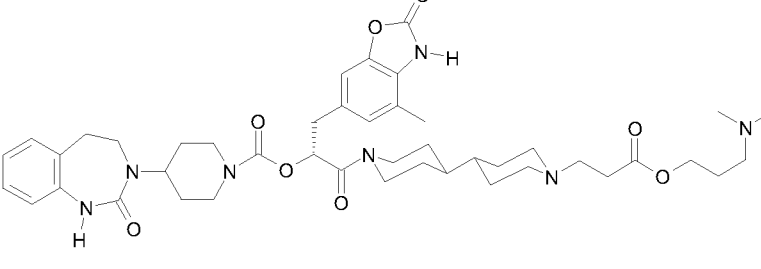
Nr.	Struktur
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	

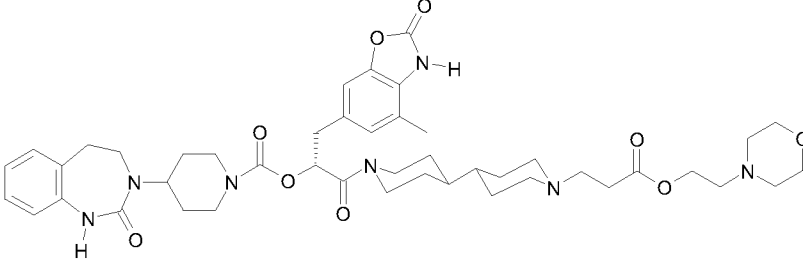
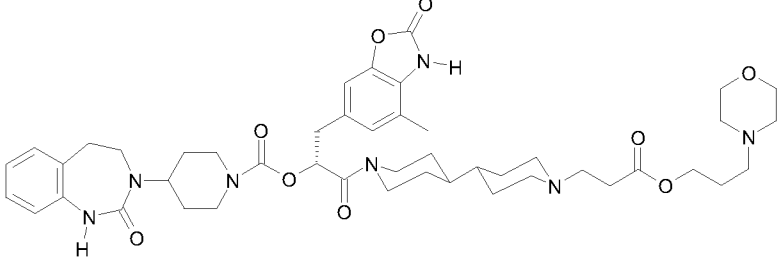
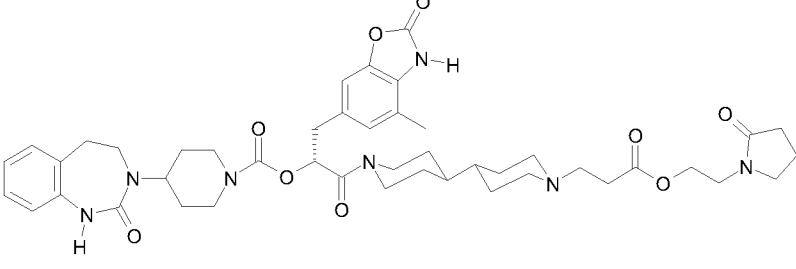
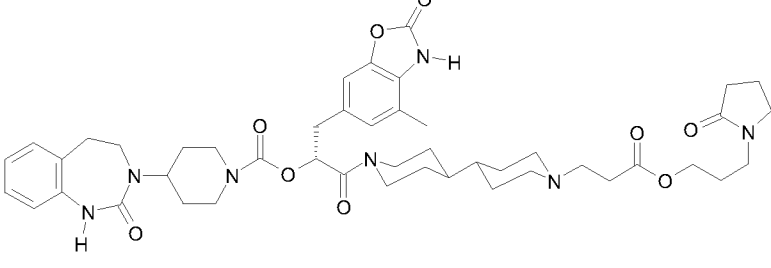
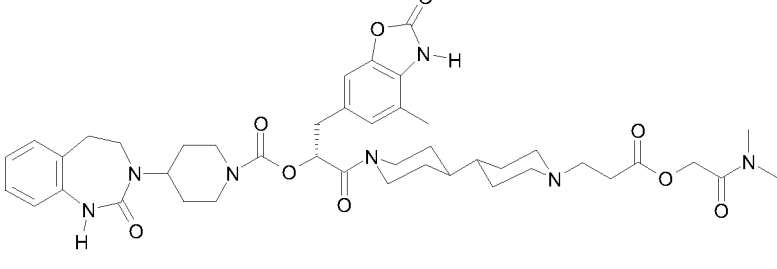
Nr.	Struktur
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	

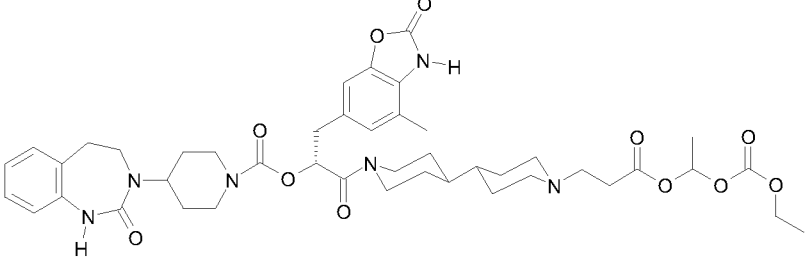
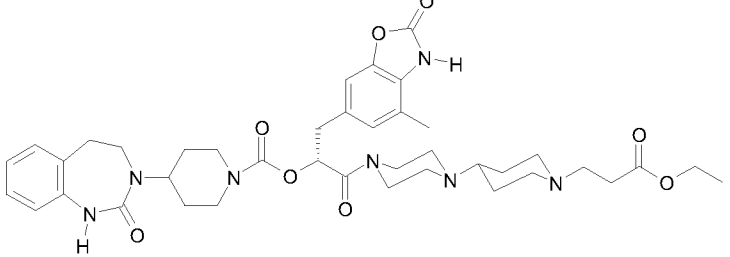
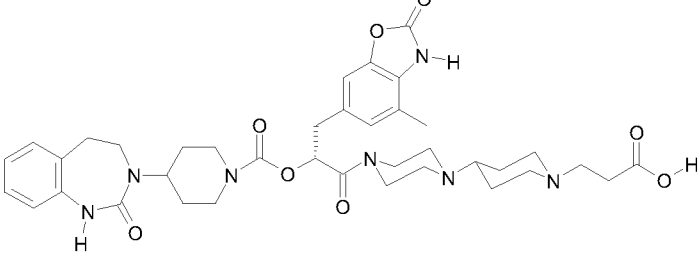
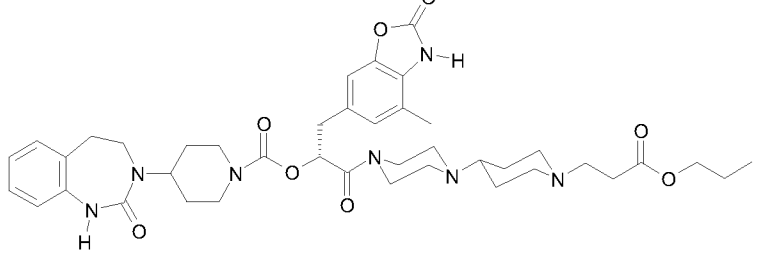
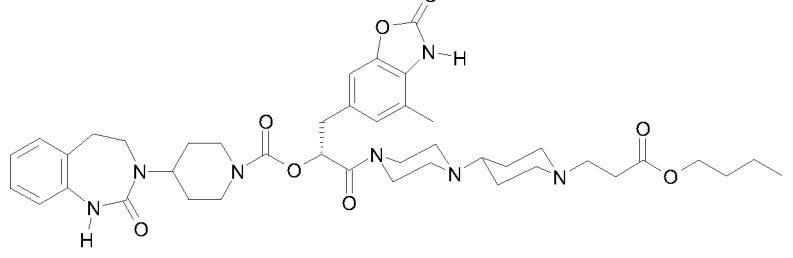
Nr.	Struktur
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	

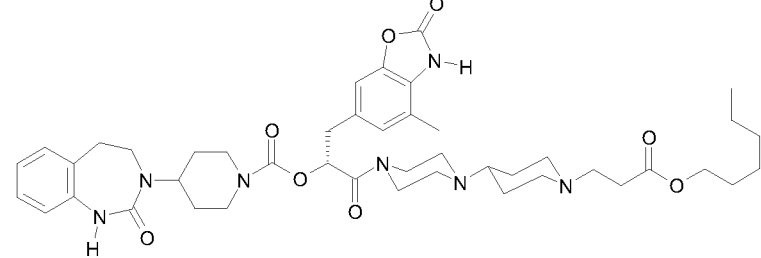
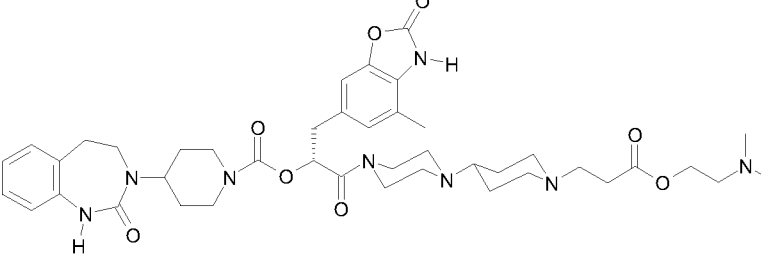
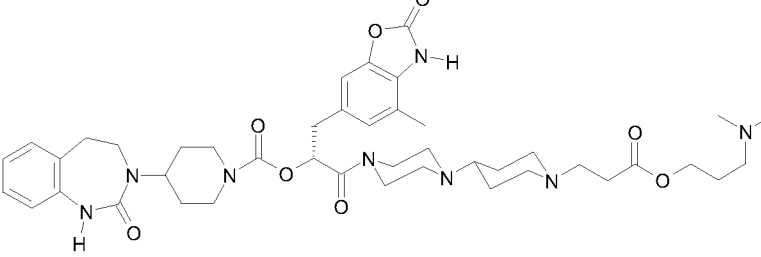
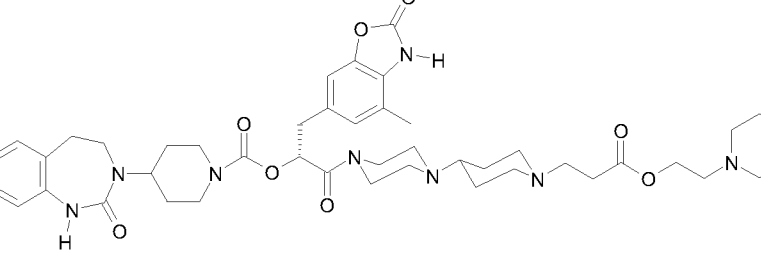
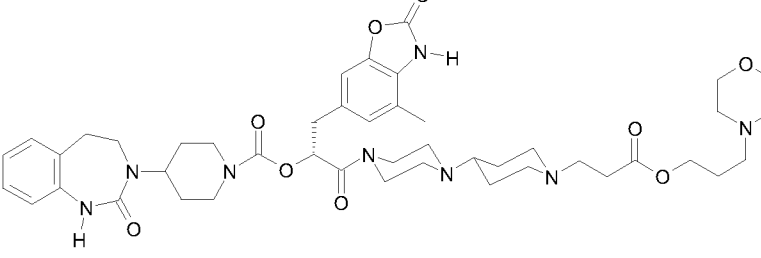
Nr.	Struktur
(43)	
(44)	
(45)	
(46)	
(47)	

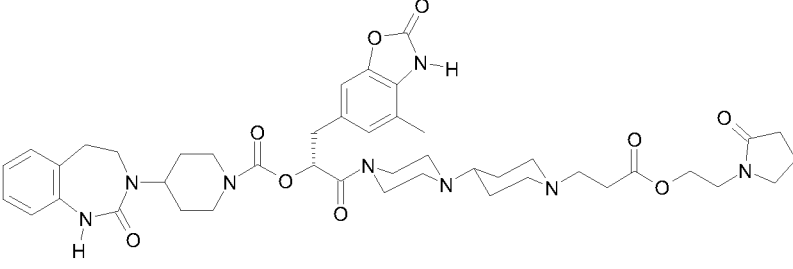
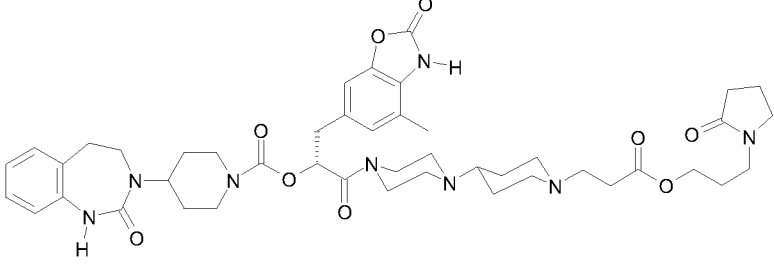
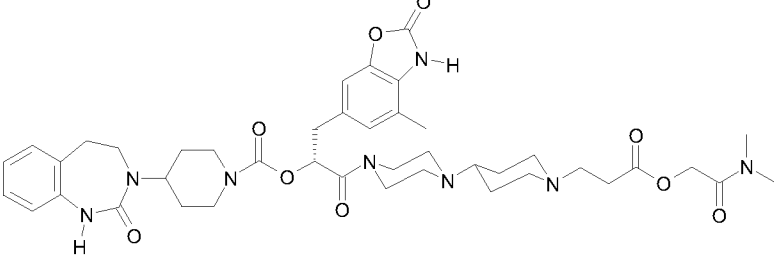
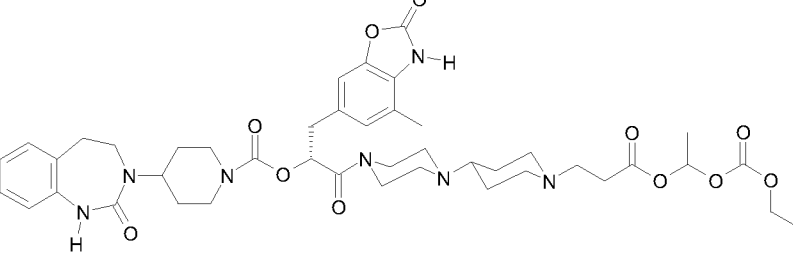
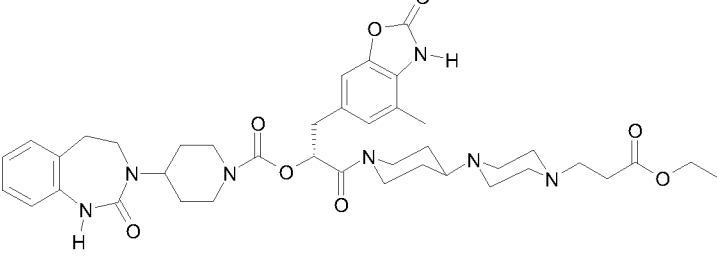
Nr.	Struktur
(48)	
(49)	
(50)	
(51)	
(52)	

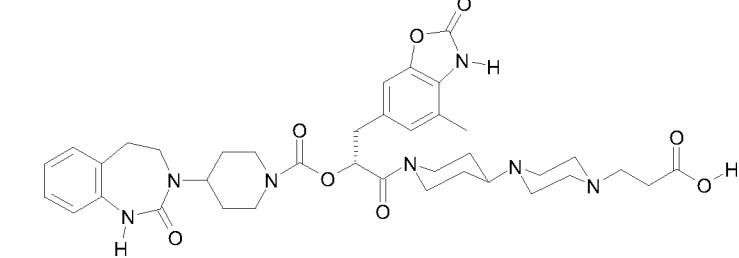
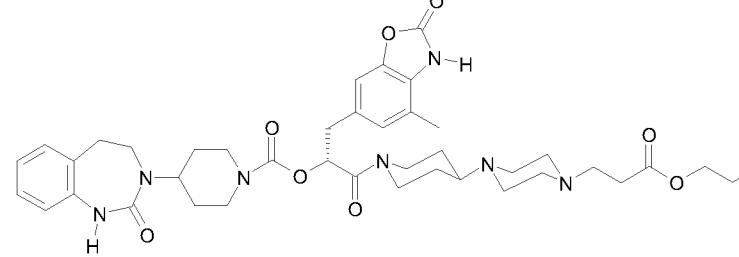
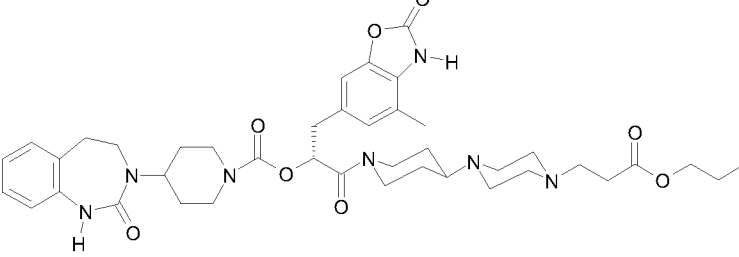
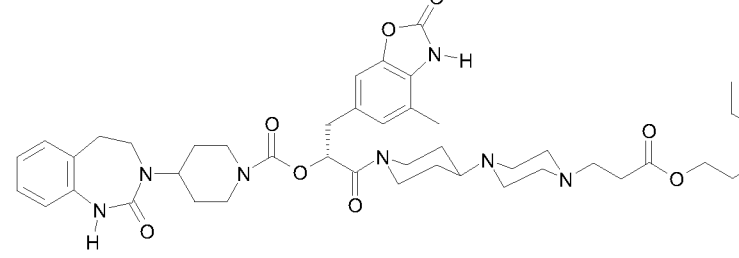
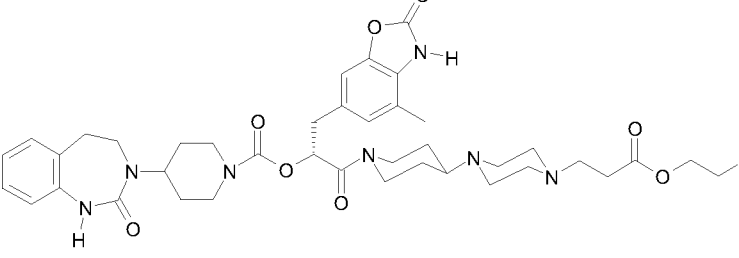
Nr.	Struktur
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	

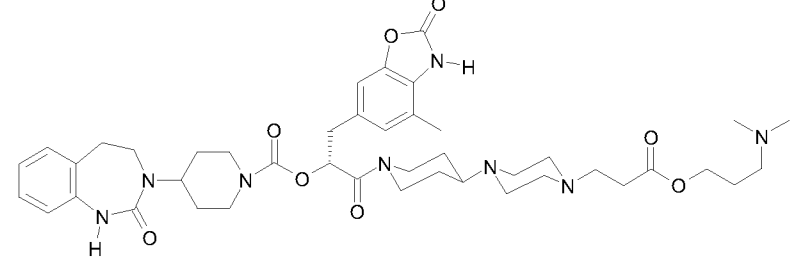
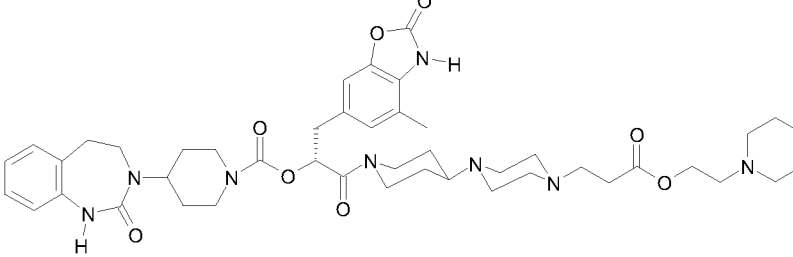
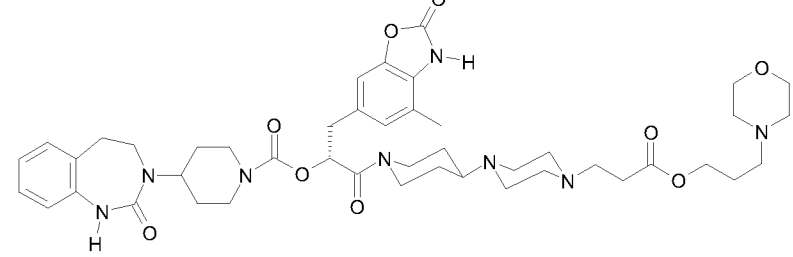
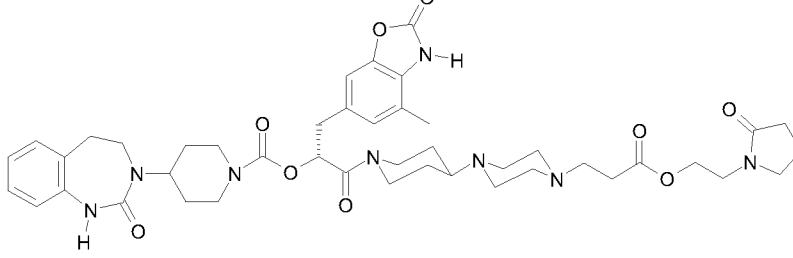
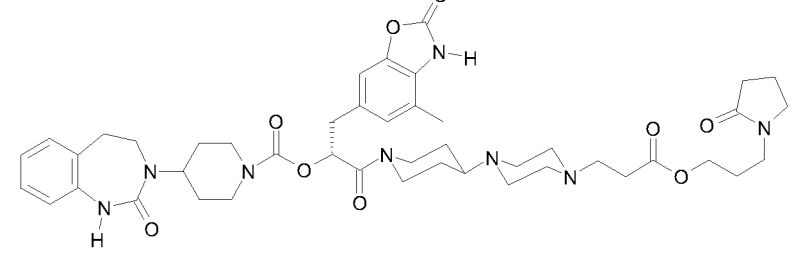
Nr.	Struktur
(58)	
(59)	
(60)	
(61)	
(62)	

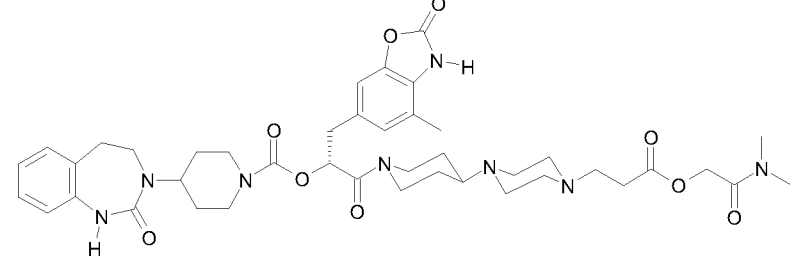
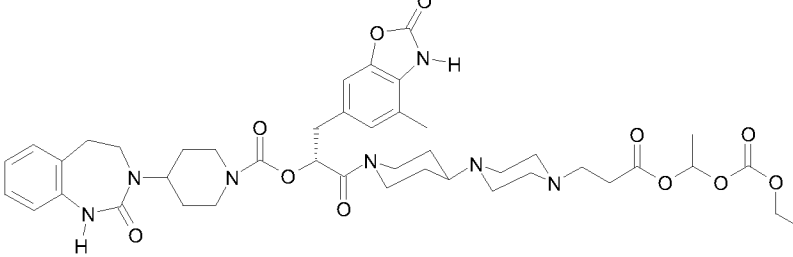
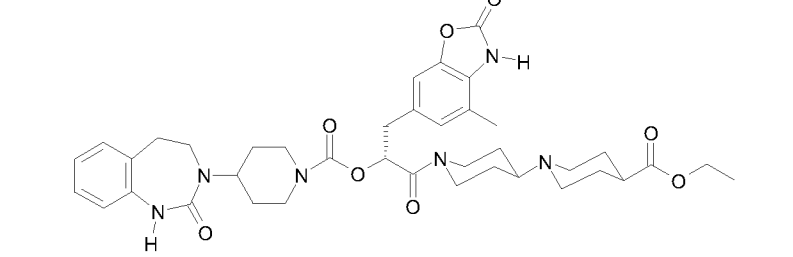
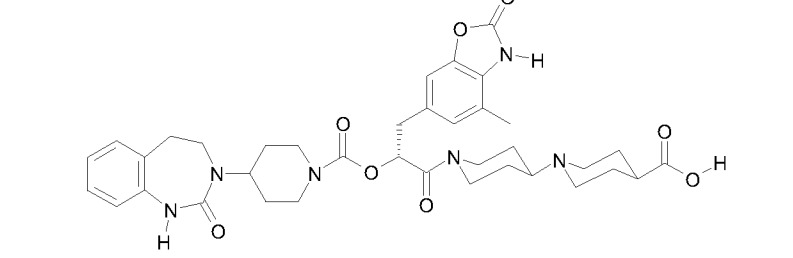
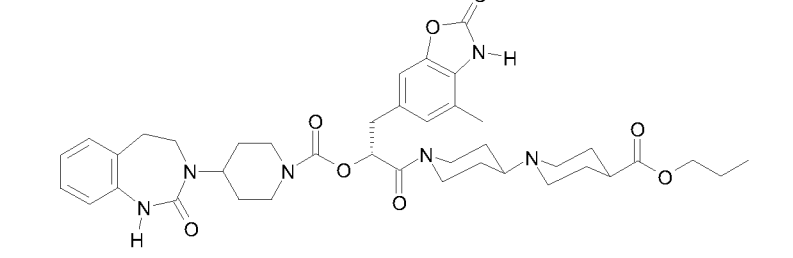
Nr.	Struktur
(16)	
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	

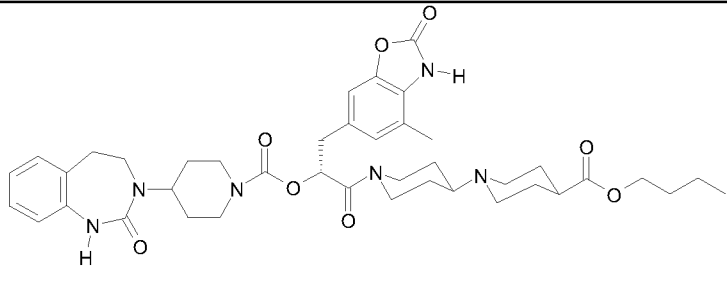
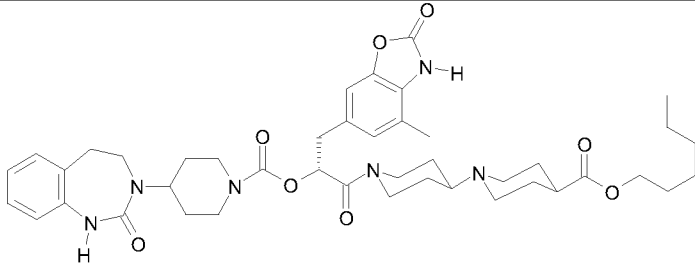
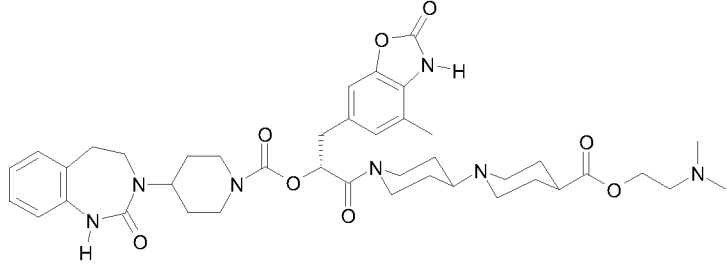
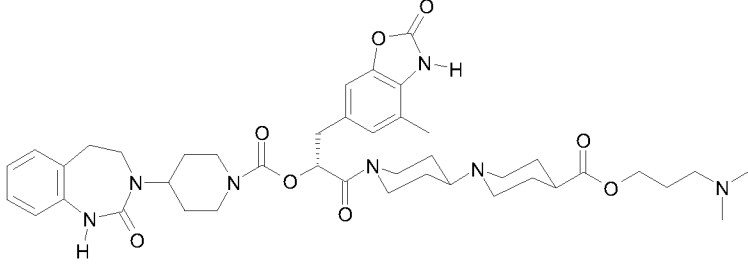
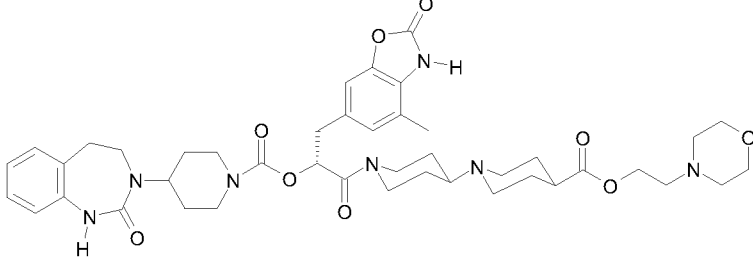
Nr.	Struktur
(67)	
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	

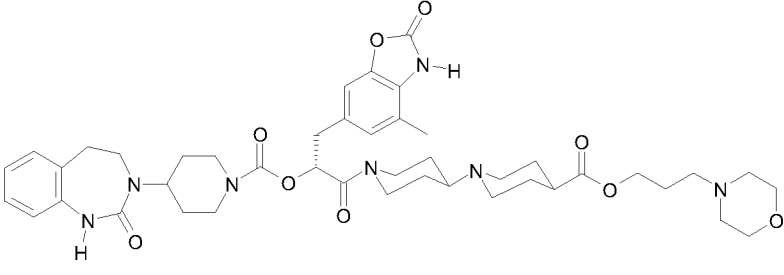
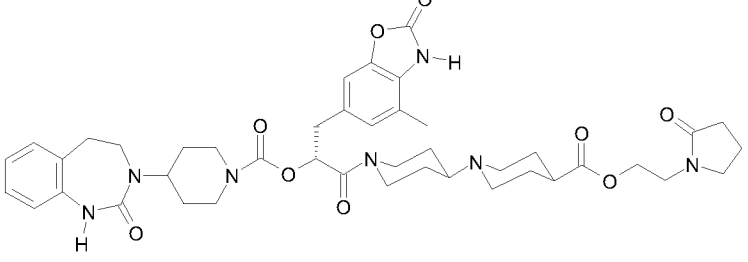
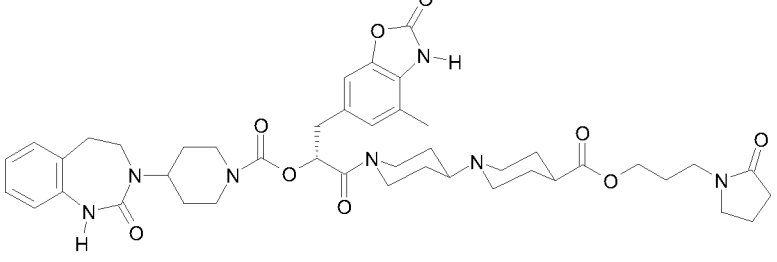
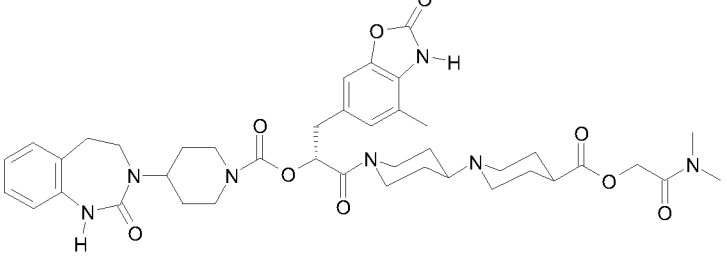
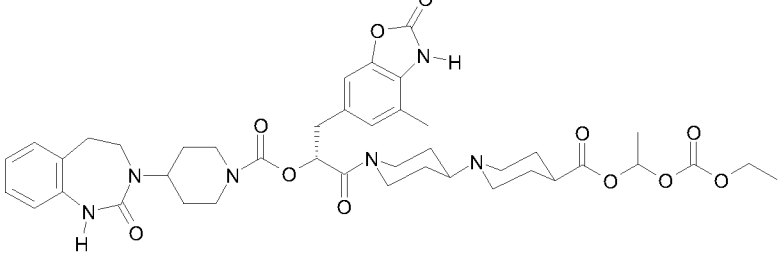
Nr.	Struktur
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	

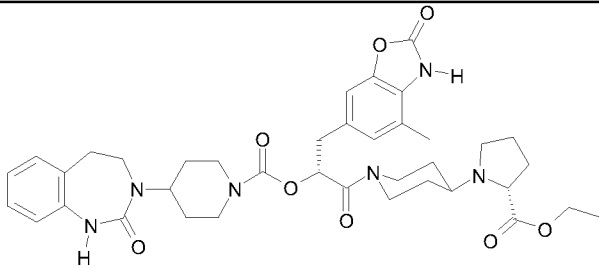
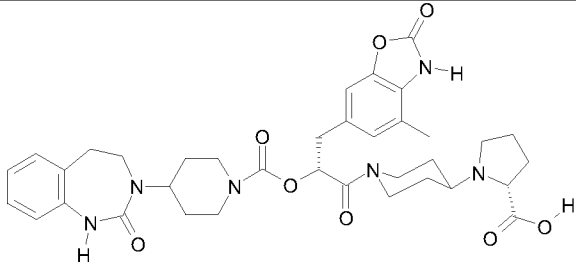
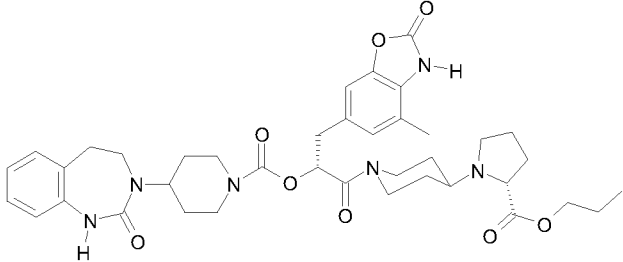
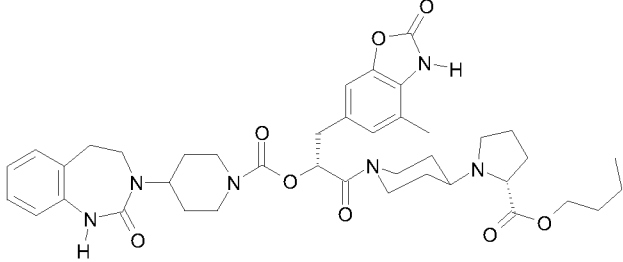
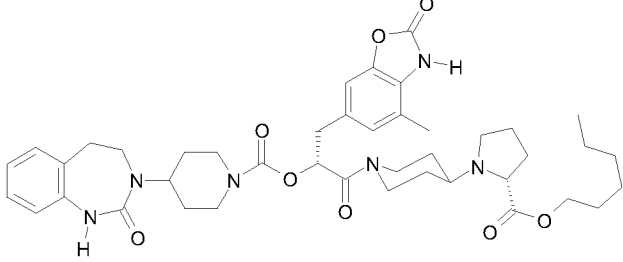
Nr.	Struktur
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	

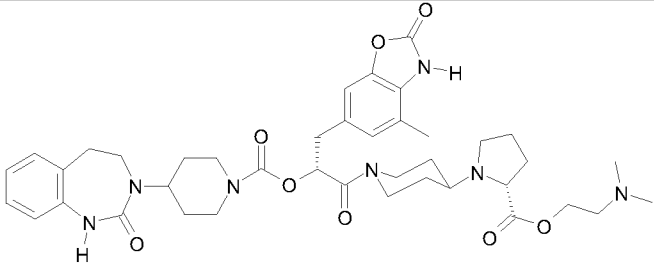
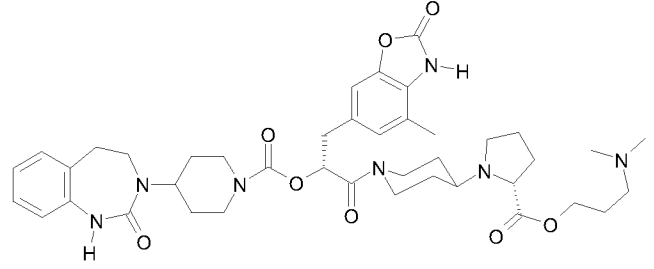
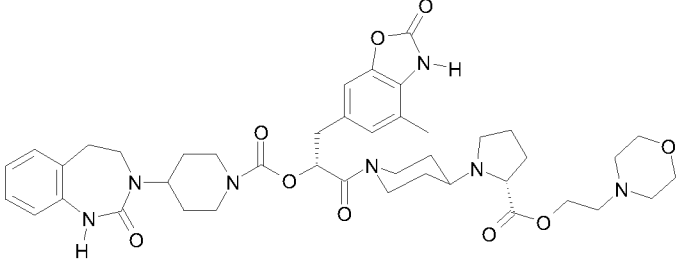
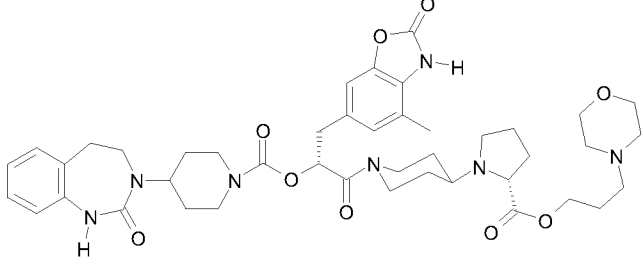
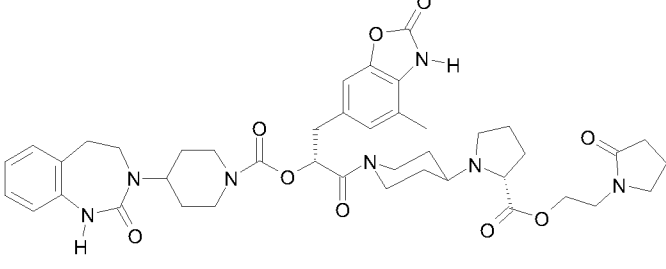
Nr.	Struktur
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	

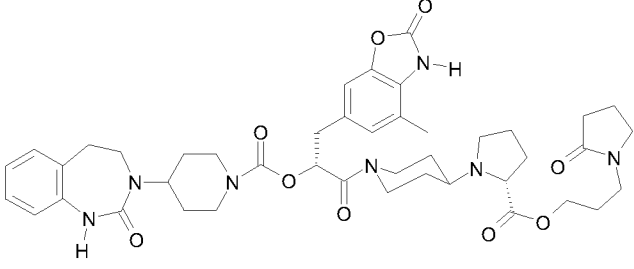
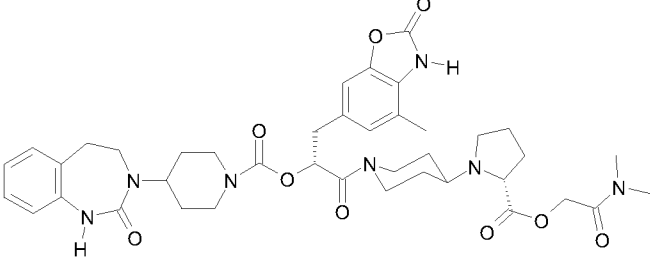
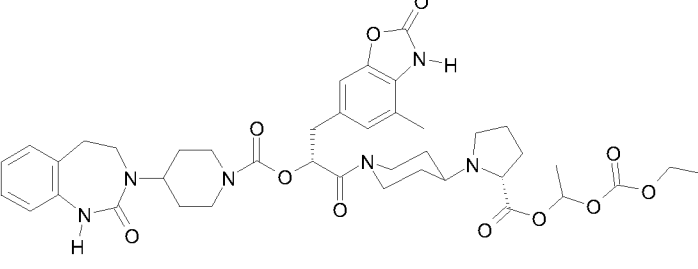
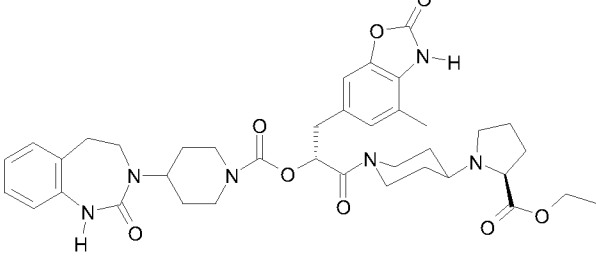
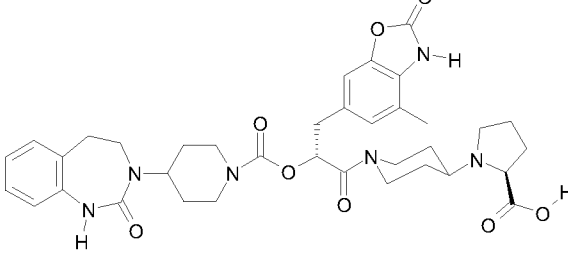
Nr.	Struktur
(87)	
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	

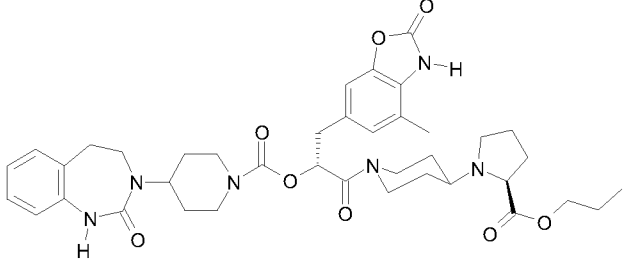
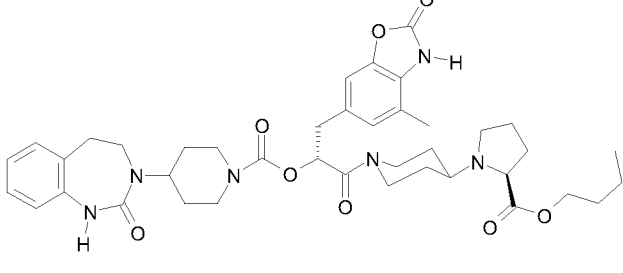
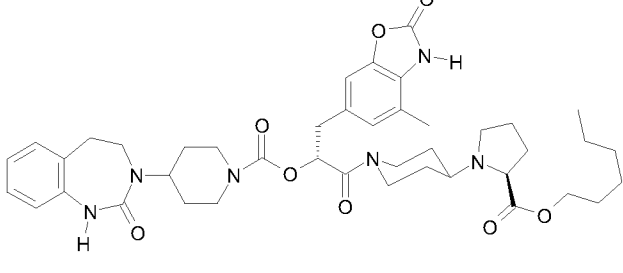
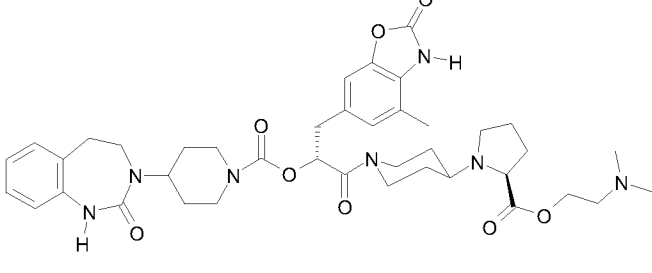
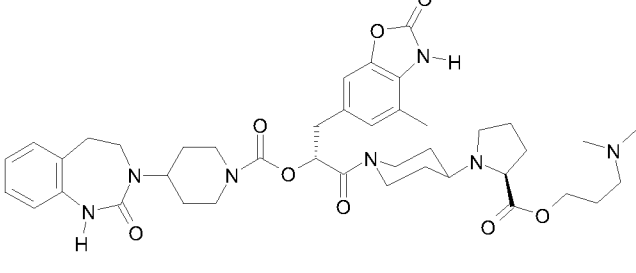
Nr.	Struktur
(92)	
(93)	
(94)	
(95)	
(96)	

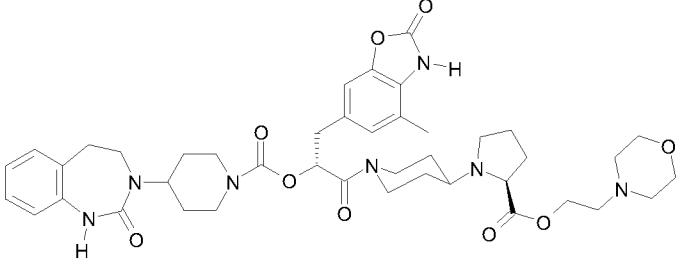
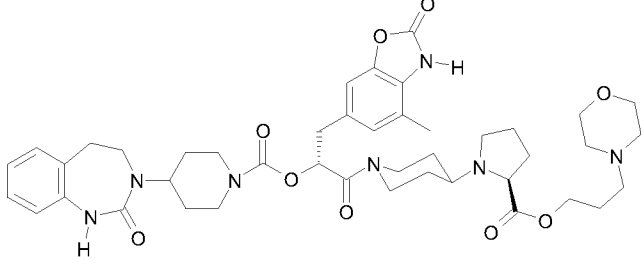
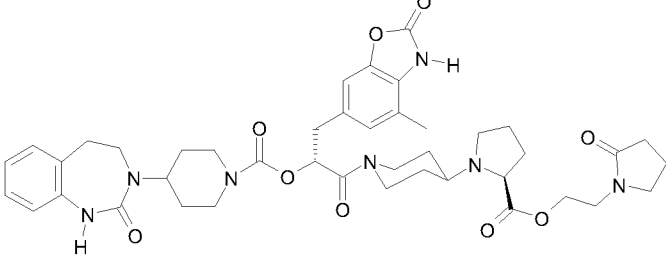
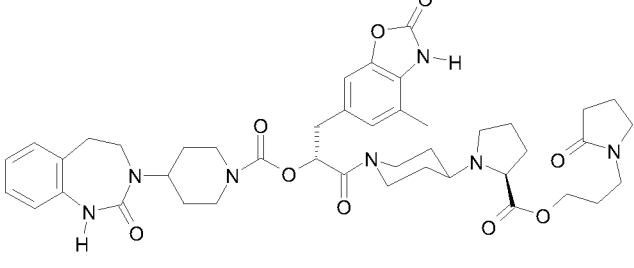
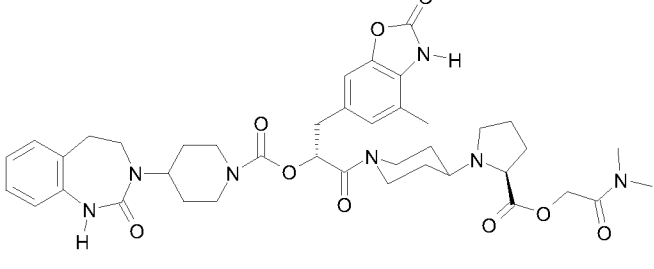
Nr.	Struktur
(97)	
(98)	
(99)	
(100)	
(101)	

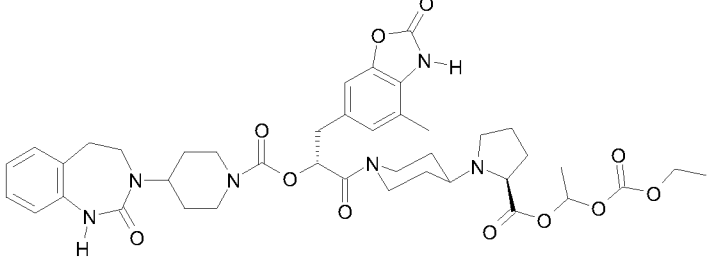
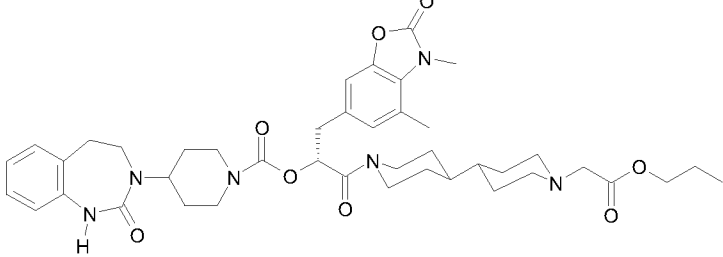
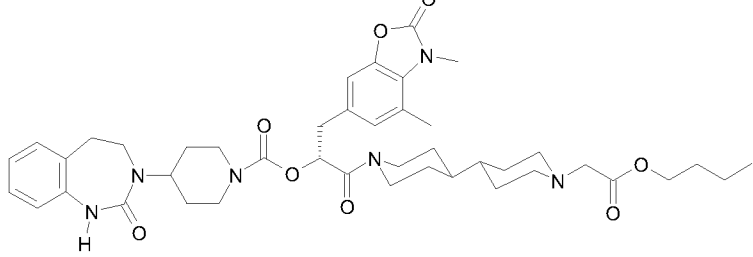
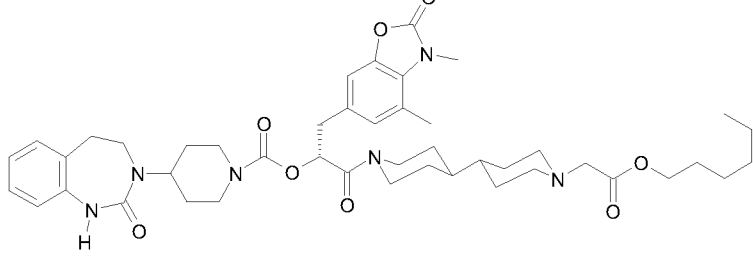
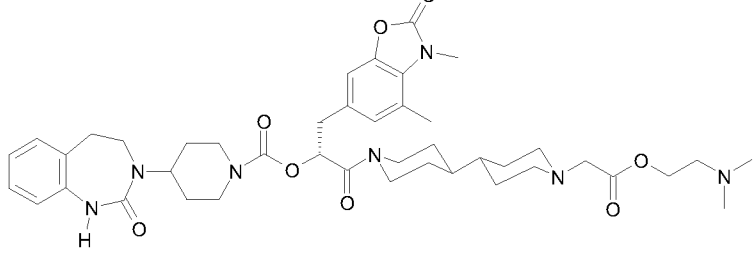
Nr.	Struktur
(102)	
(103)	
(104)	
(105)	
(106)	

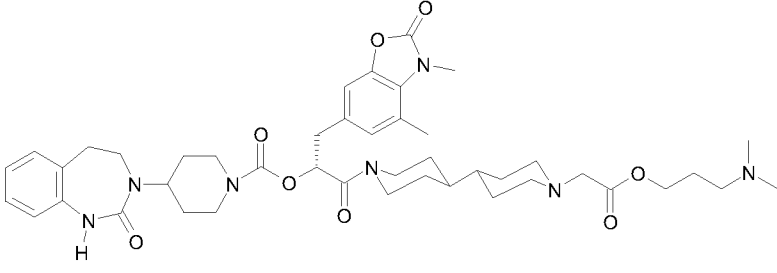
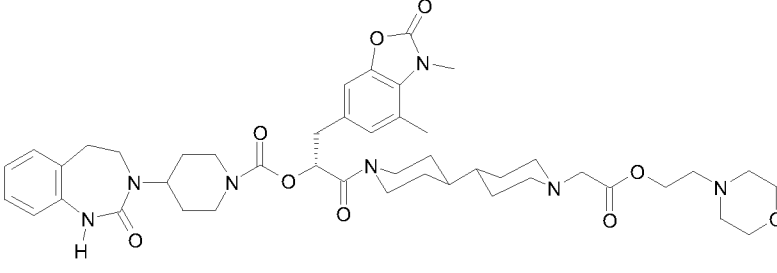
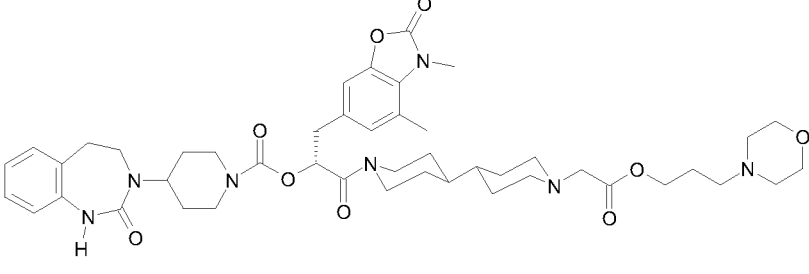
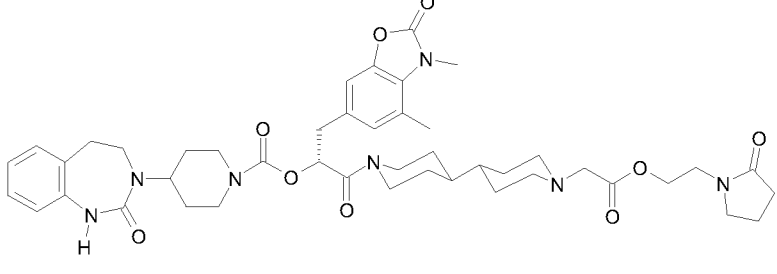
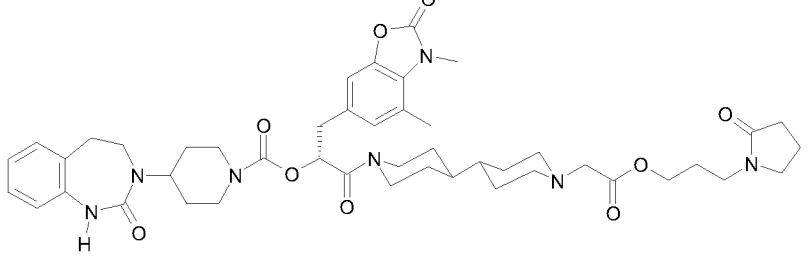
Nr.	Struktur
(107)	
(108)	
(109)	
(110)	
(111)	

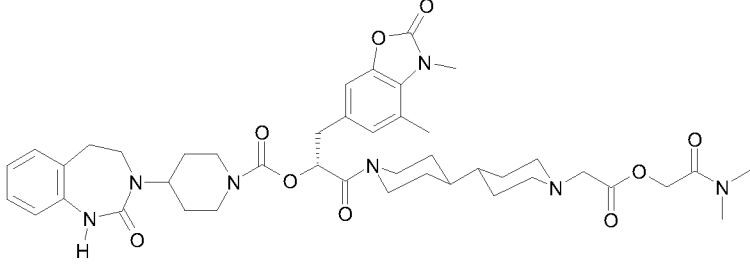
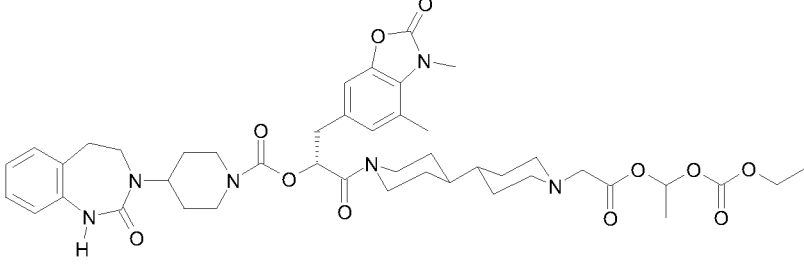
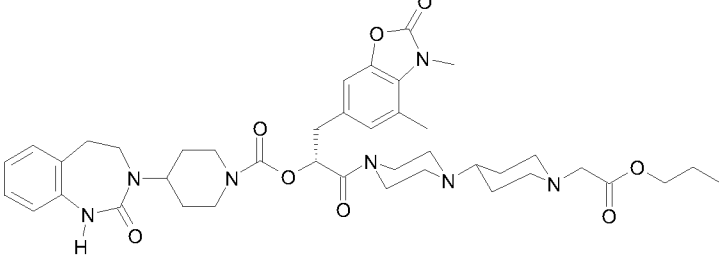
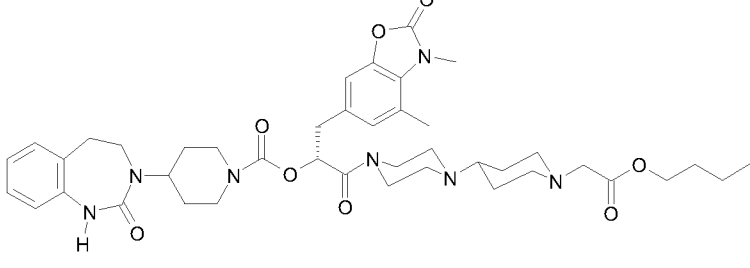
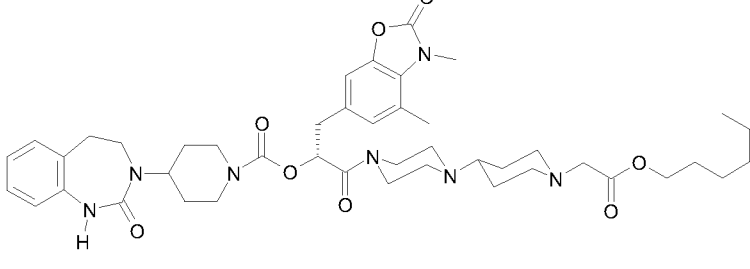
Nr.	Struktur
(112)	
(113)	
(114)	
(115)	
(116)	

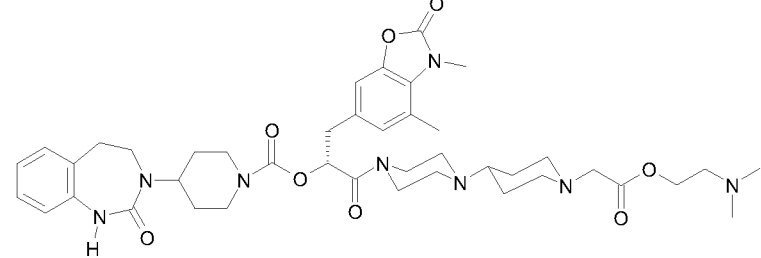
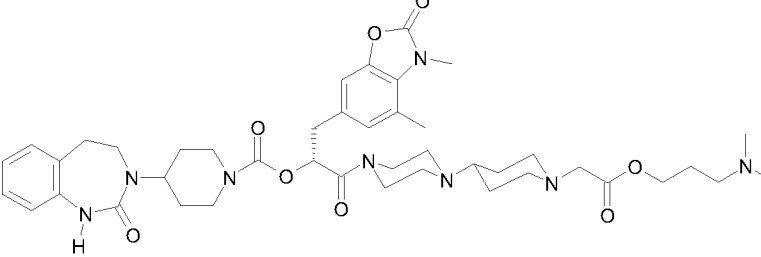
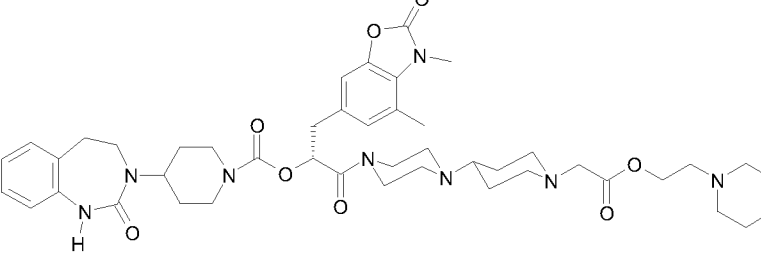
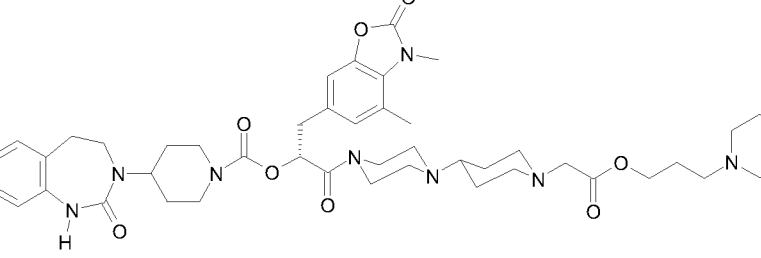
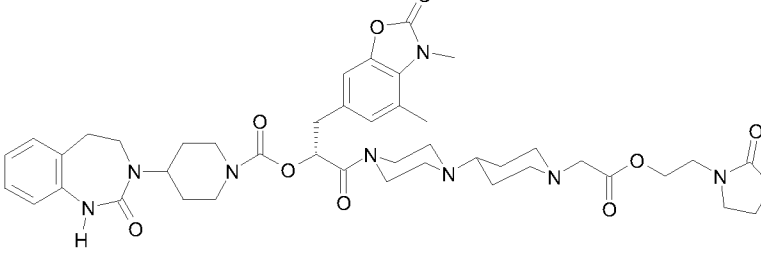
Nr.	Struktur
(117)	
(118)	
(119)	
(120)	
(121)	

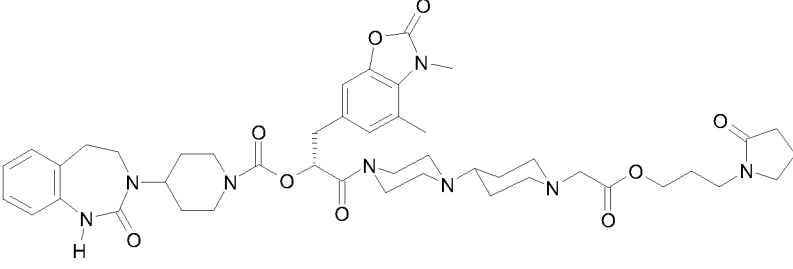
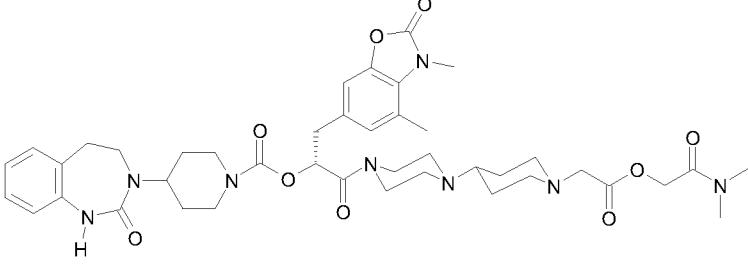
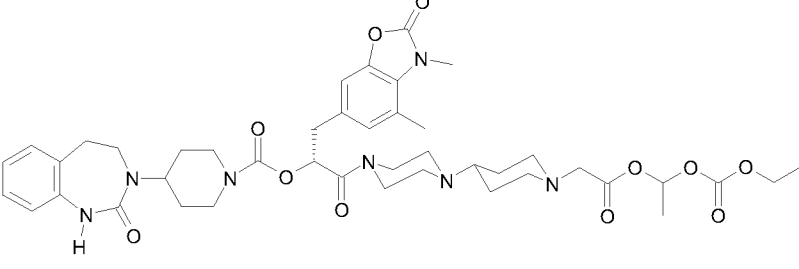
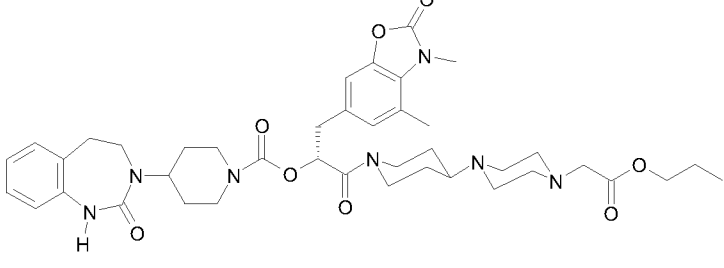
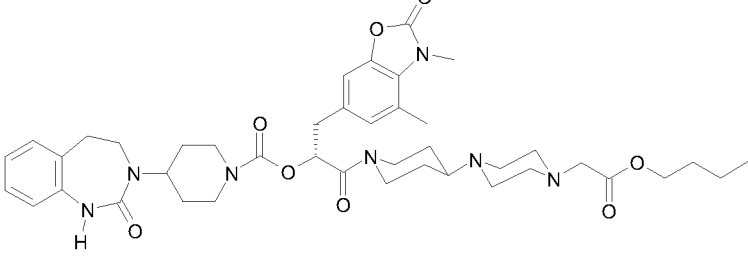
Nr.	Struktur
(122)	
(123)	
(124)	
(125)	
(126)	

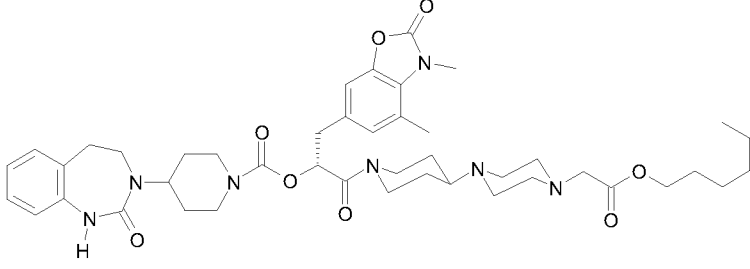
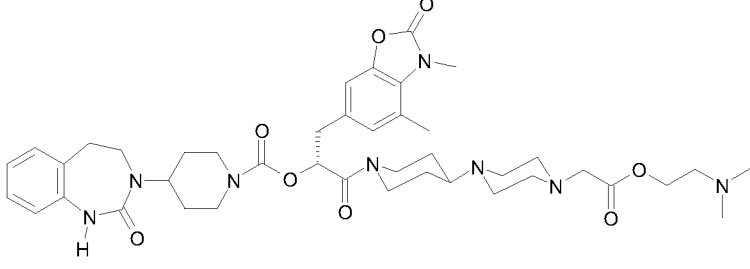
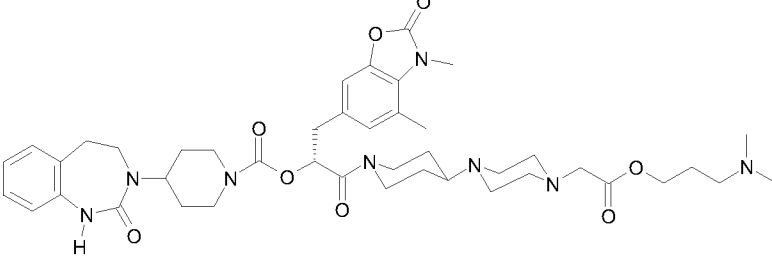
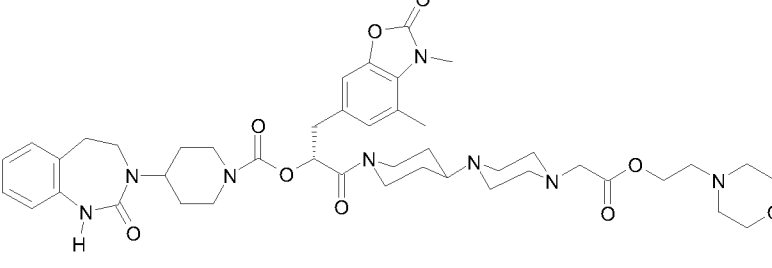
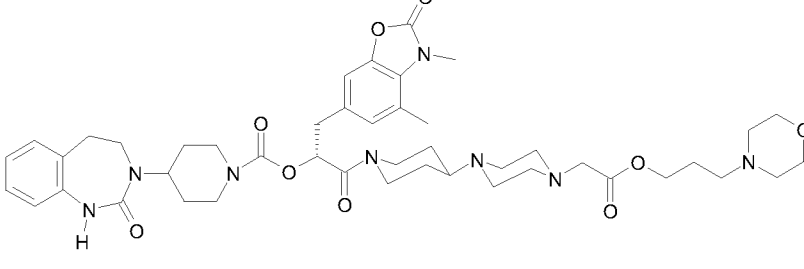
Nr.	Struktur
(127)	
(128)	
(129)	
(130)	
(131)	

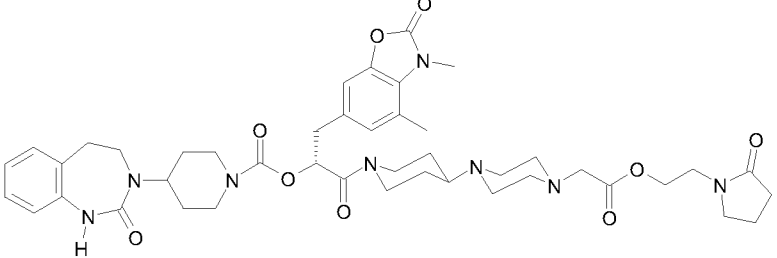
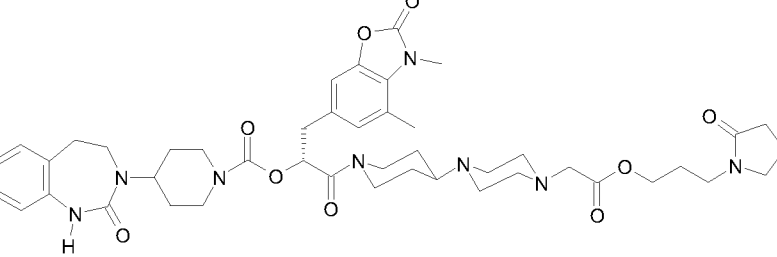
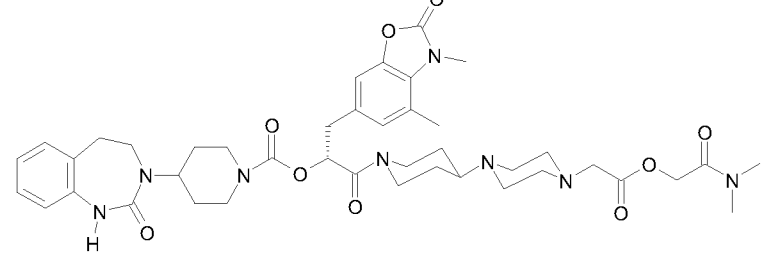
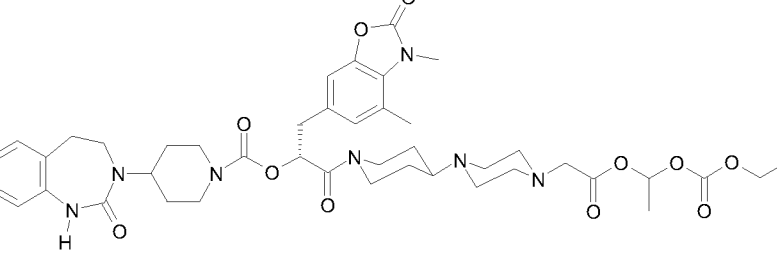
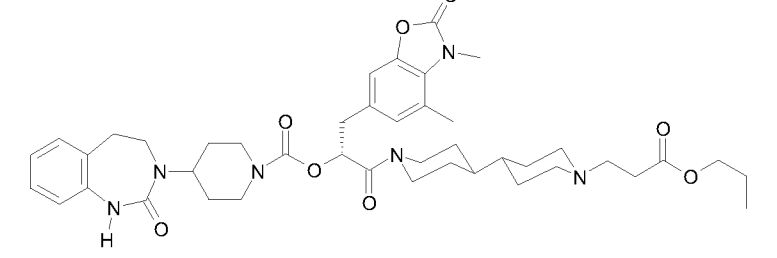
Nr.	Struktur
(132)	
(133)	
(134)	
(135)	
(136)	

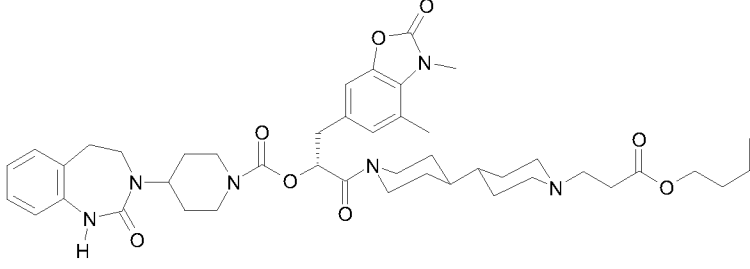
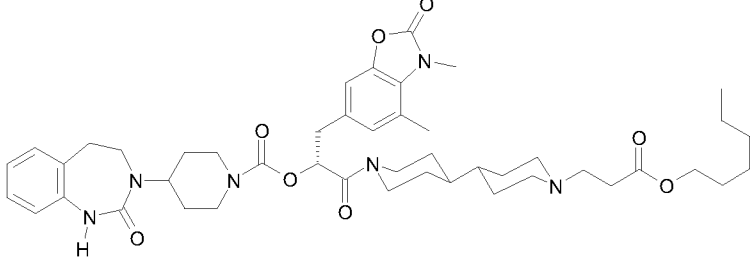
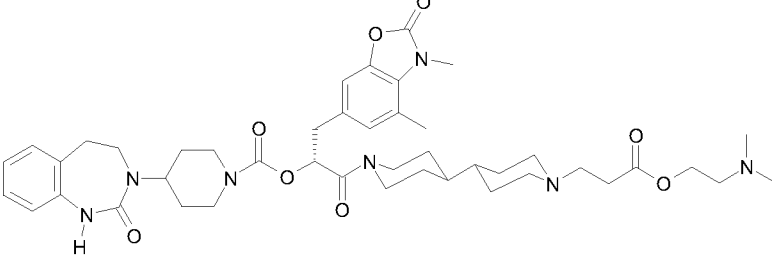
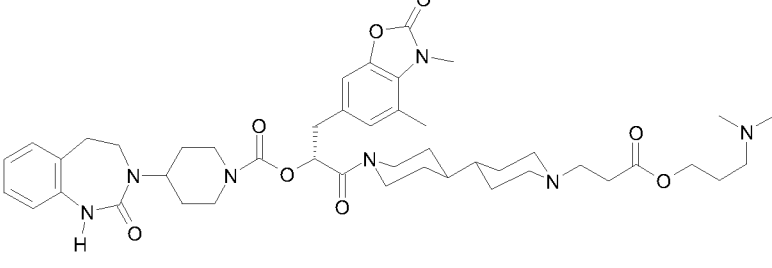
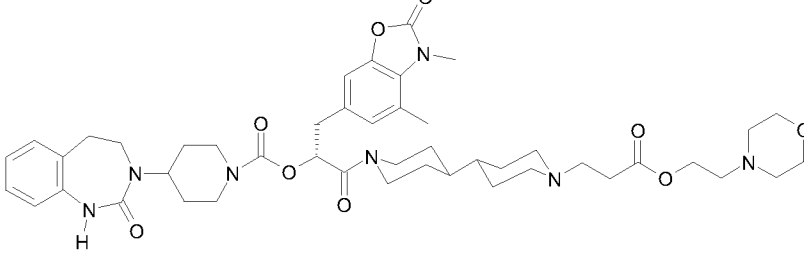
Nr.	Struktur
(137)	
(138)	
(139)	
(140)	
(141)	

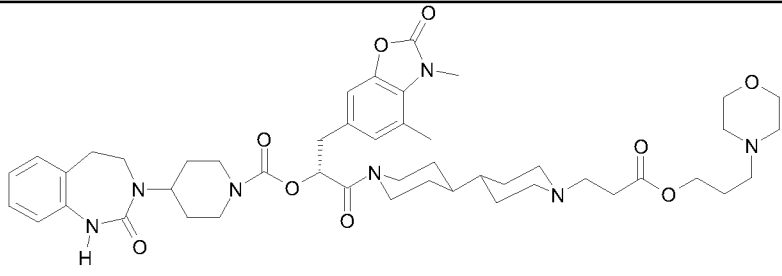
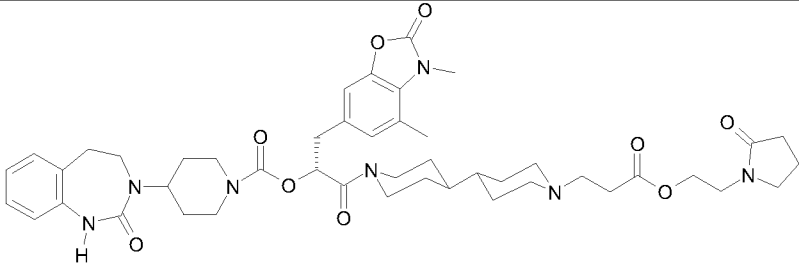
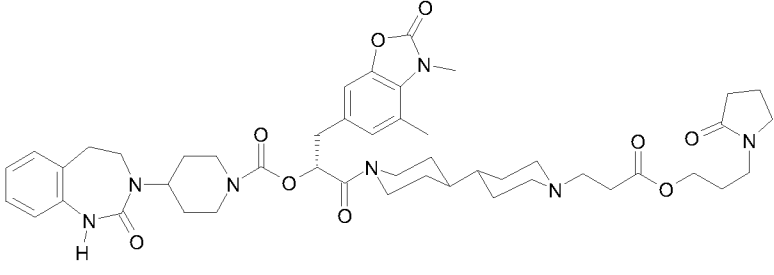
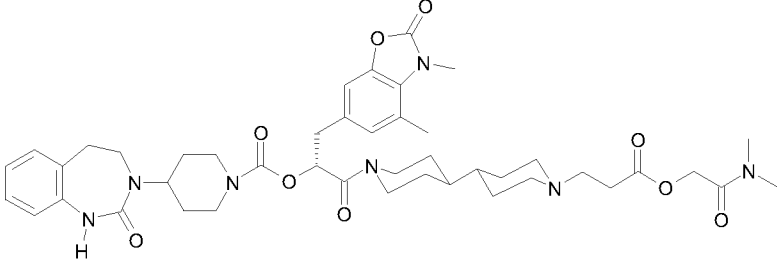
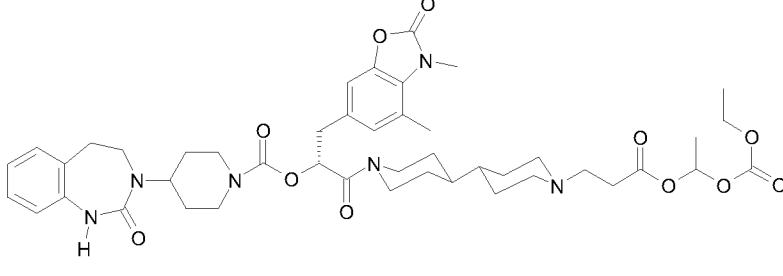
Nr.	Struktur
(142)	
(143)	
(144)	
(145)	
(146)	

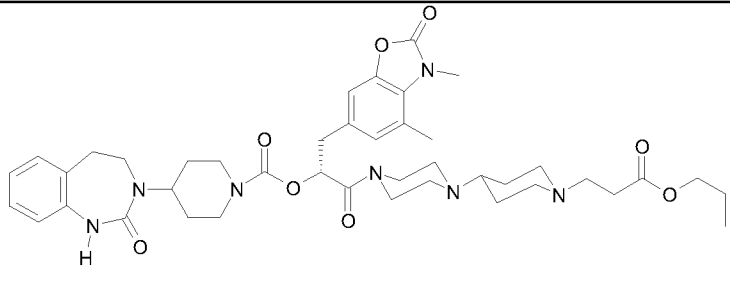
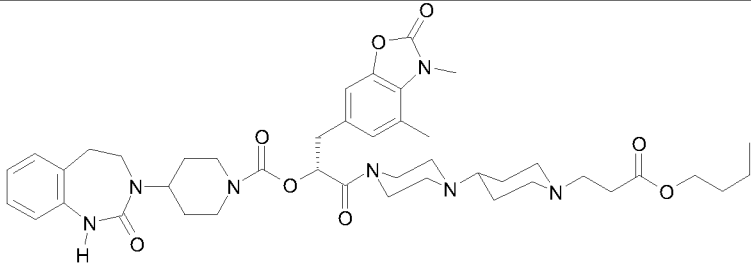
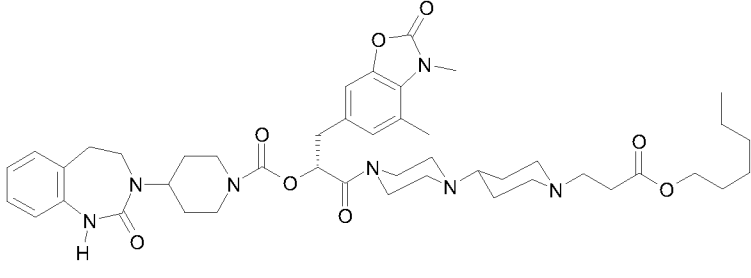
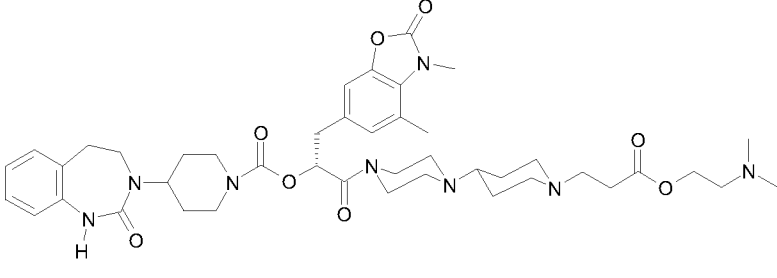
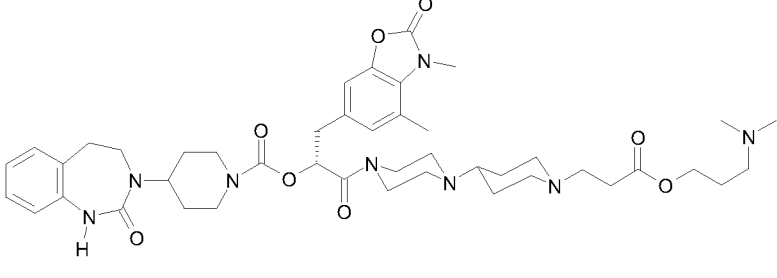
Nr.	Struktur
(147)	
(148)	
(149)	
(150)	
(151)	

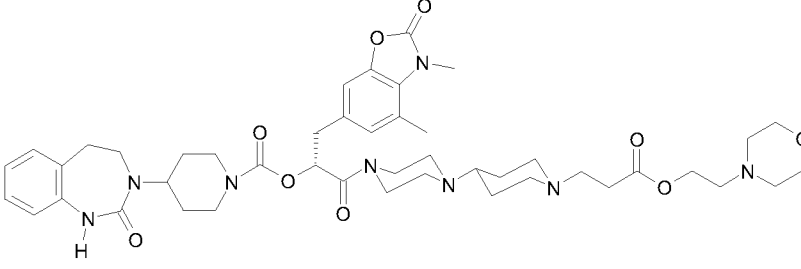
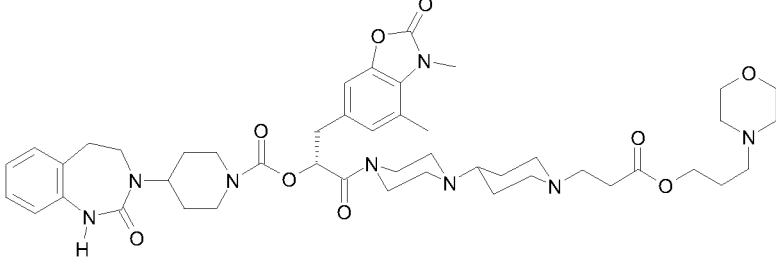
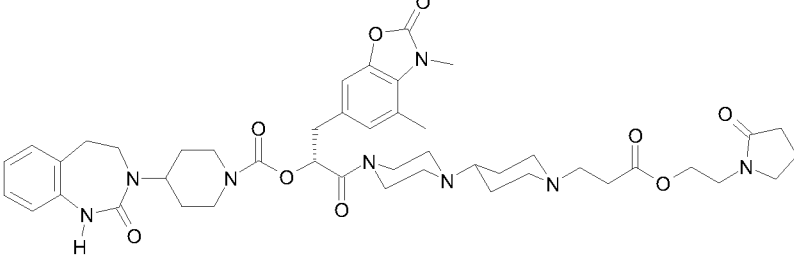
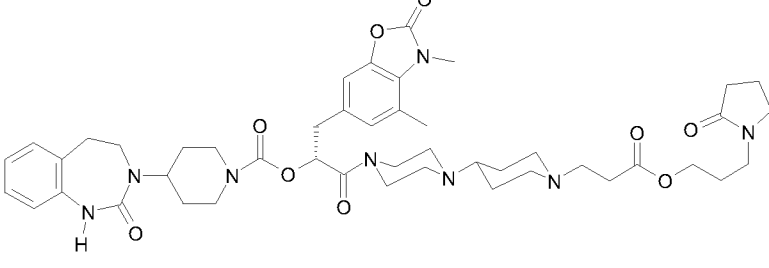
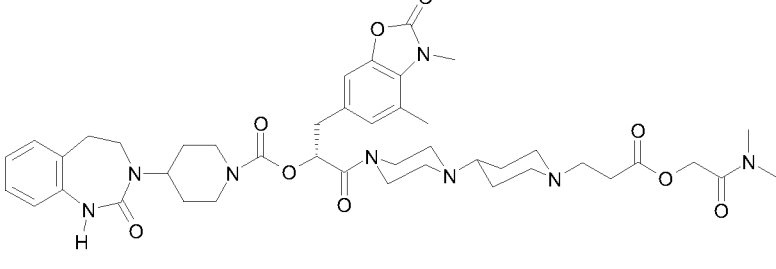
Nr.	Struktur
(152)	
(153)	
(154)	
(155)	
(156)	

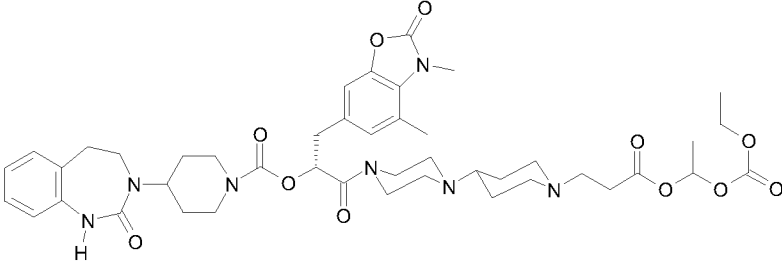
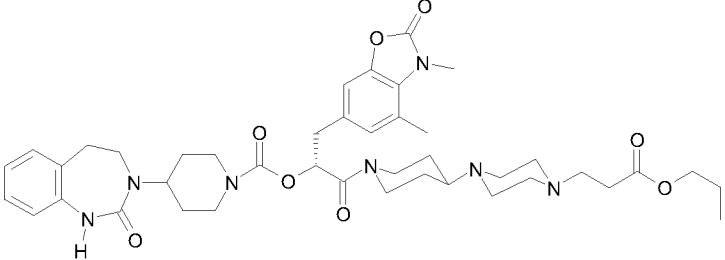
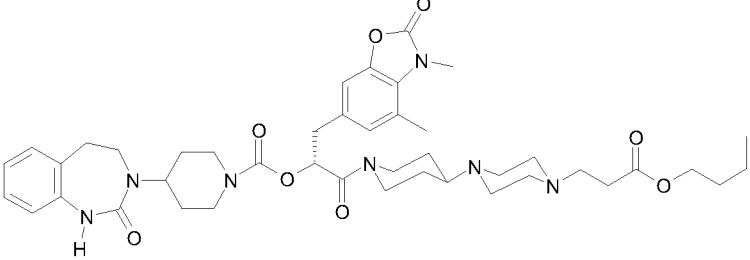
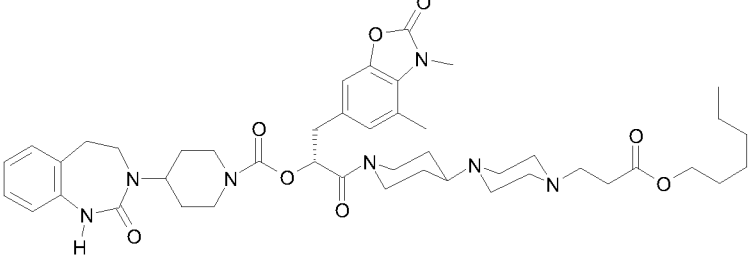
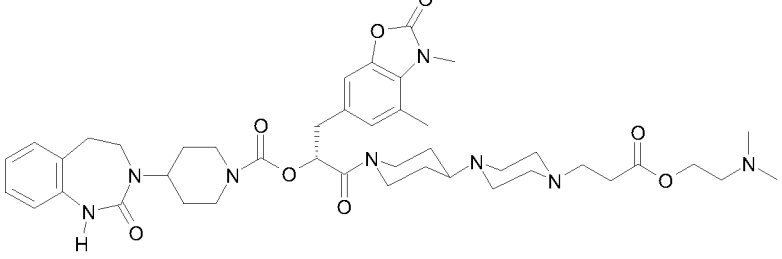
Nr.	Struktur
(157)	
(158)	
(159)	
(160)	
(161)	

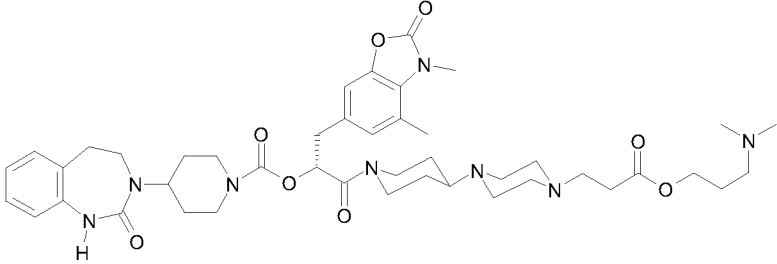
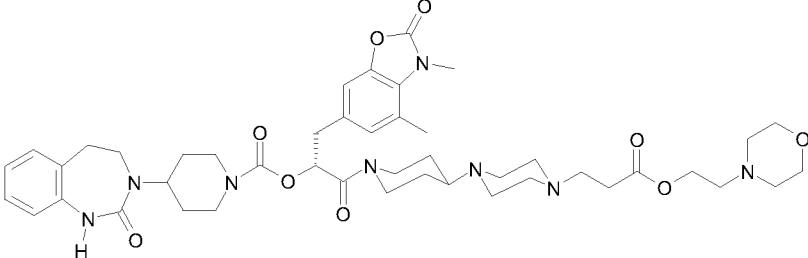
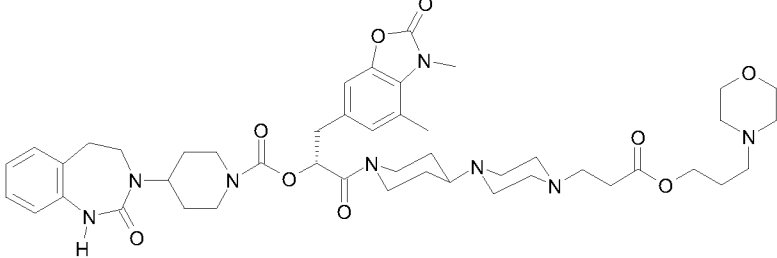
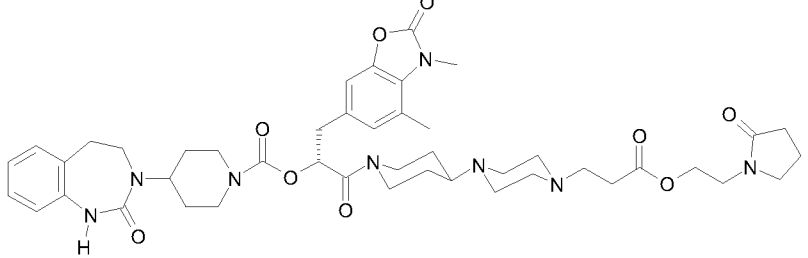
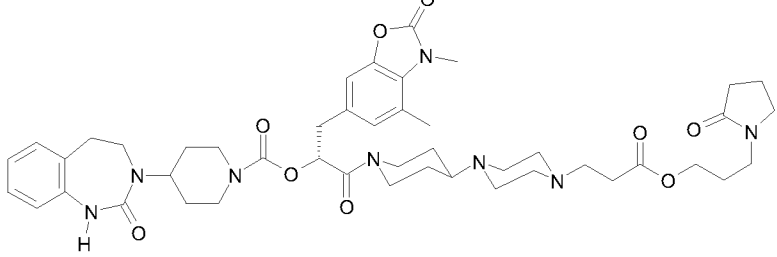
Nr.	Struktur
(162)	
(163)	
(164)	
(165)	
(166)	

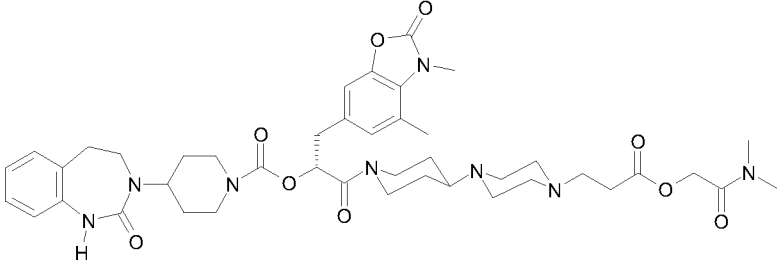
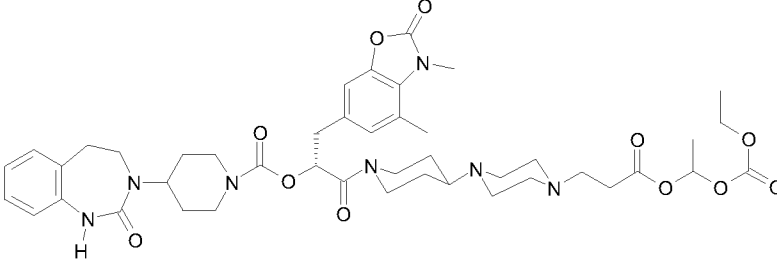
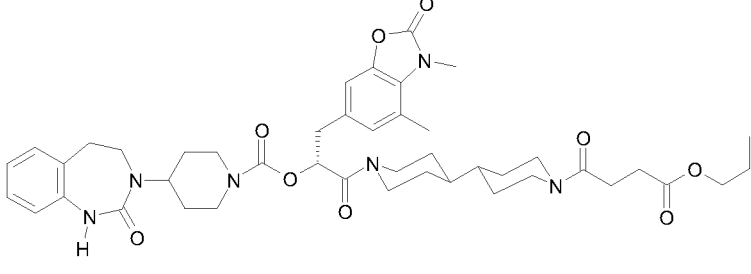
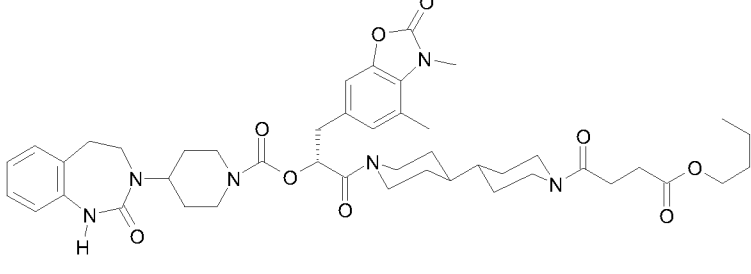
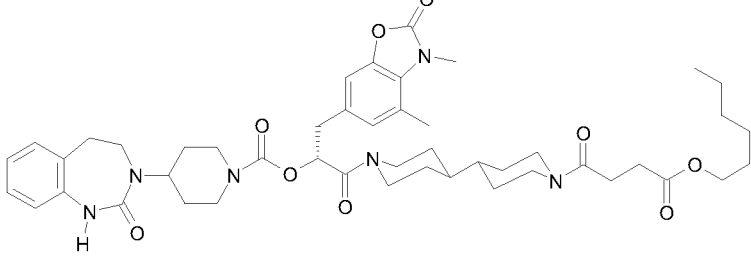
Nr.	Struktur
(167)	
(168)	
(169)	
(170)	
(171)	

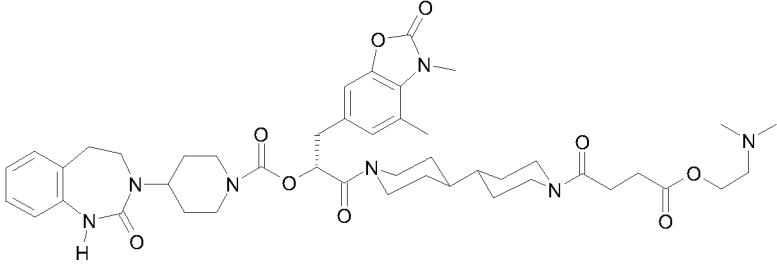
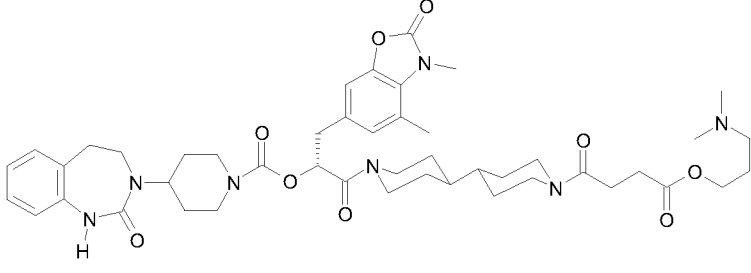
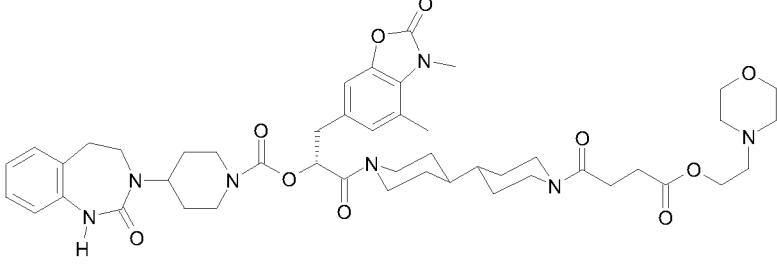
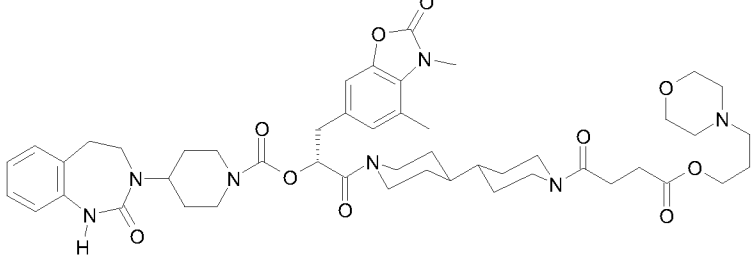
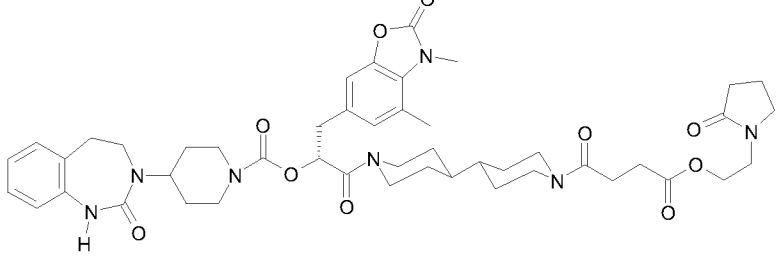
Nr.	Struktur
(172)	
(173)	
(174)	
(175)	
(176)	

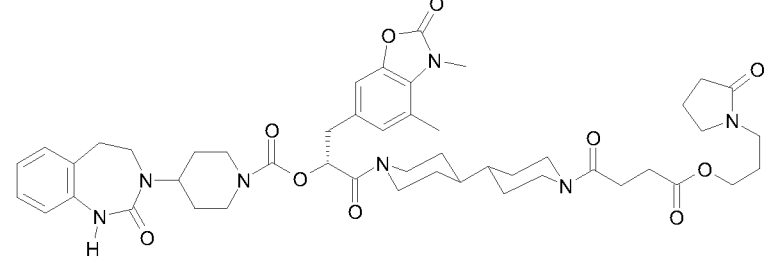
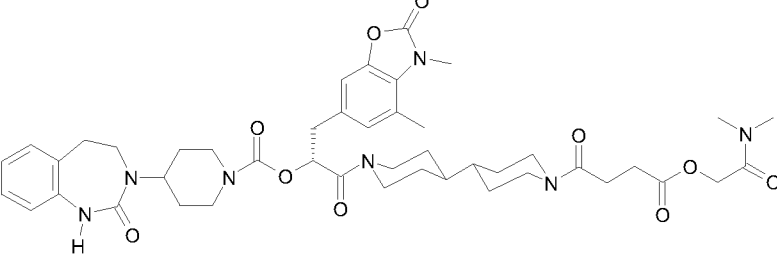
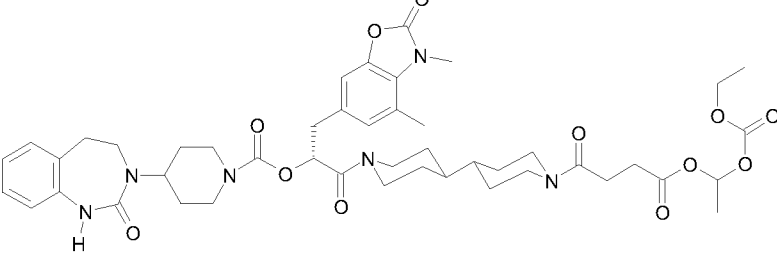
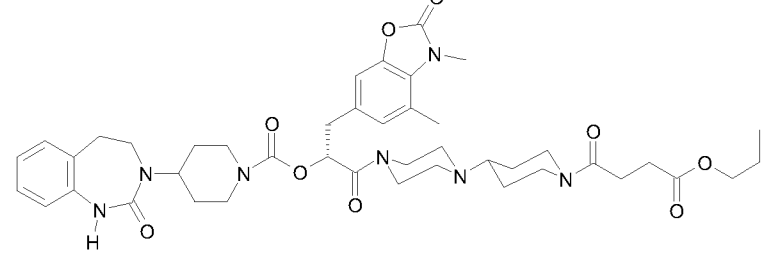
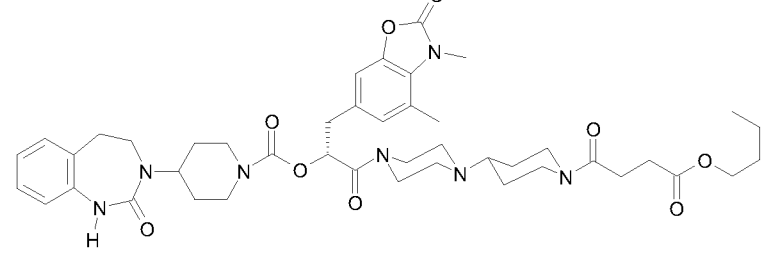
Nr.	Struktur
(177)	
(178)	
(179)	
(180)	
(181)	

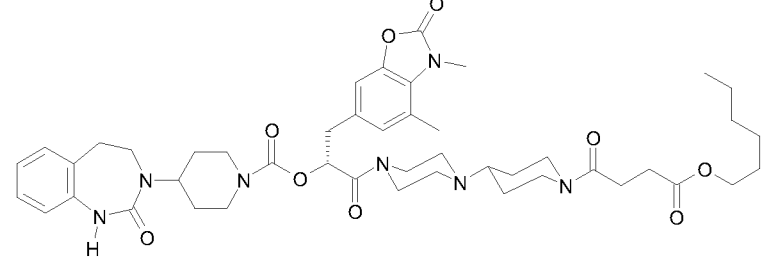
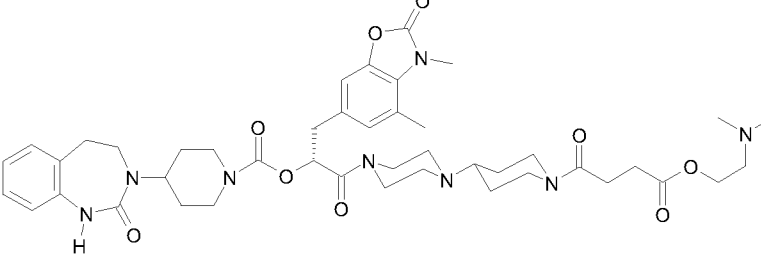
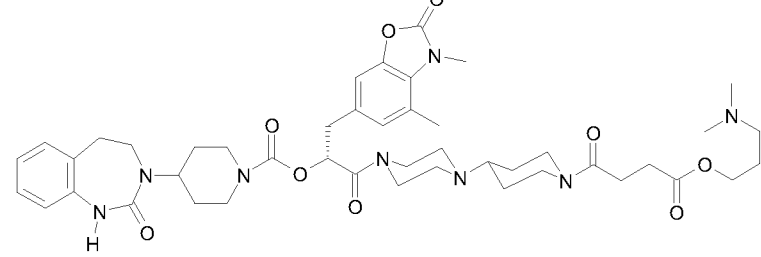
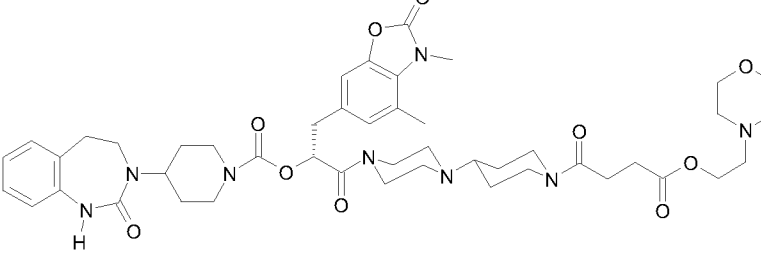
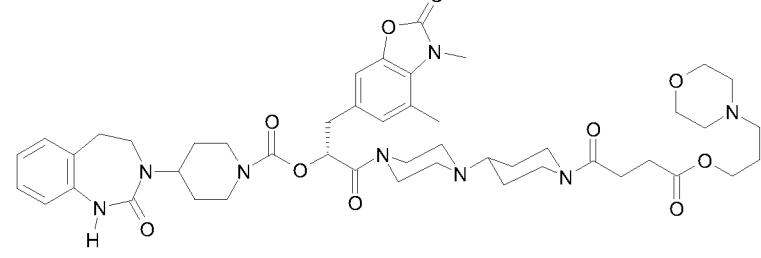
Nr.	Struktur
(182)	
(183)	
(184)	
(185)	
(186)	

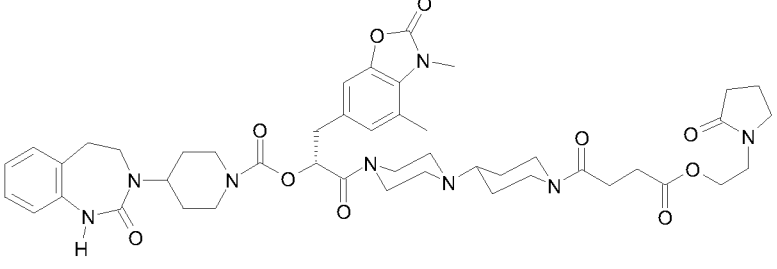
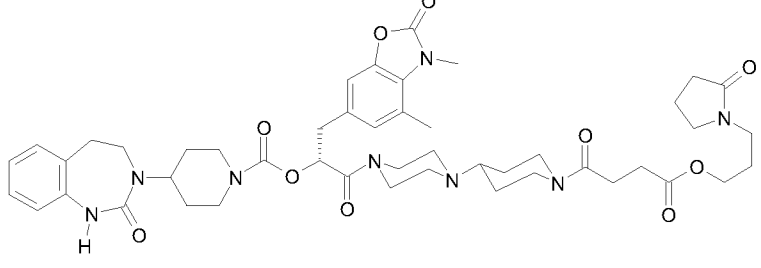
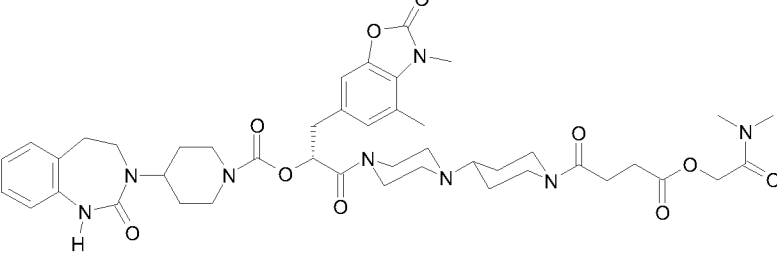
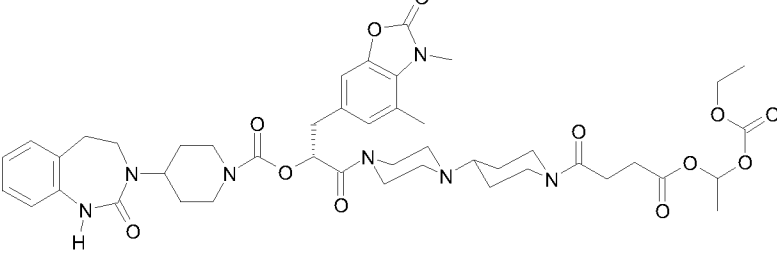
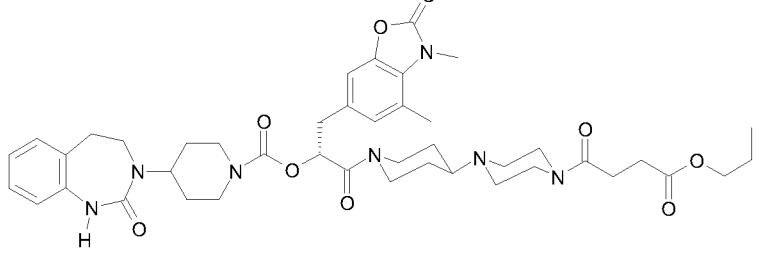
Nr.	Struktur
(187)	
(188)	
(189)	
(190)	
(191)	

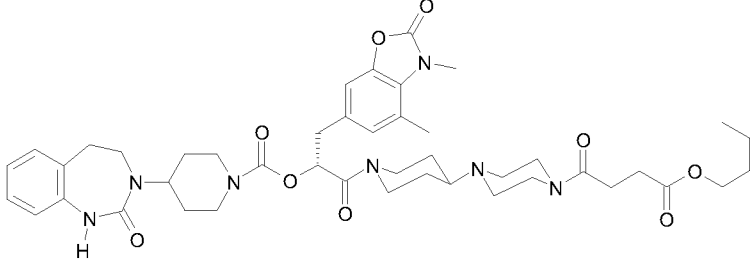
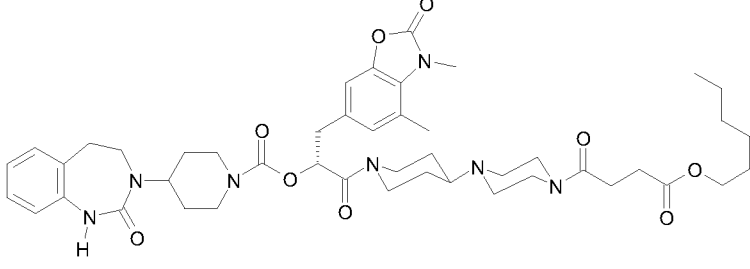
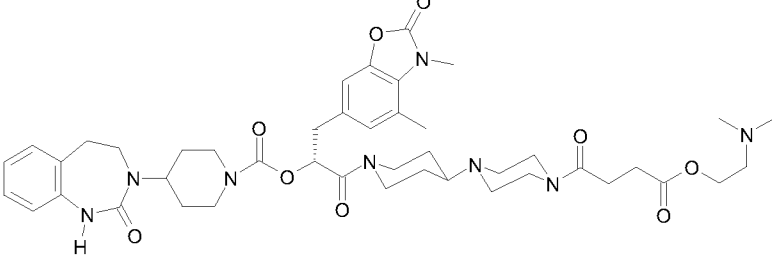
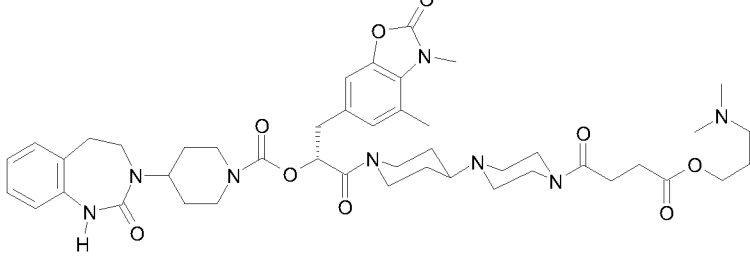
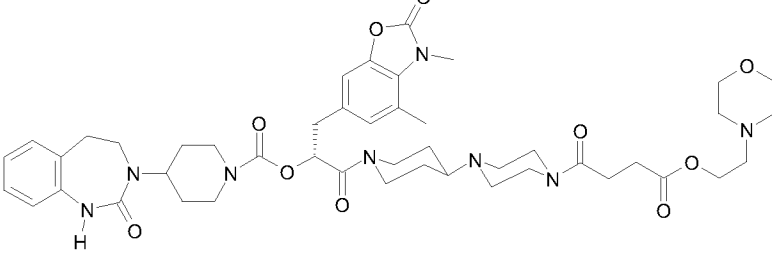
Nr.	Struktur
(192)	
(193)	
(194)	
(195)	
(196)	

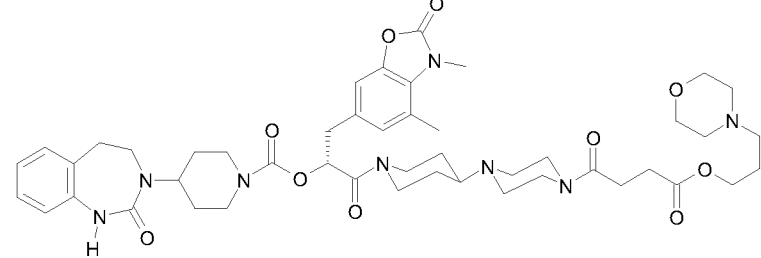
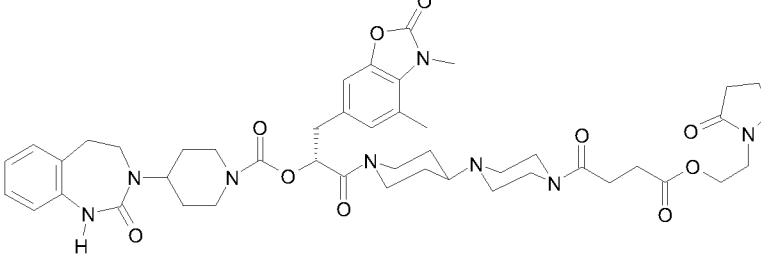
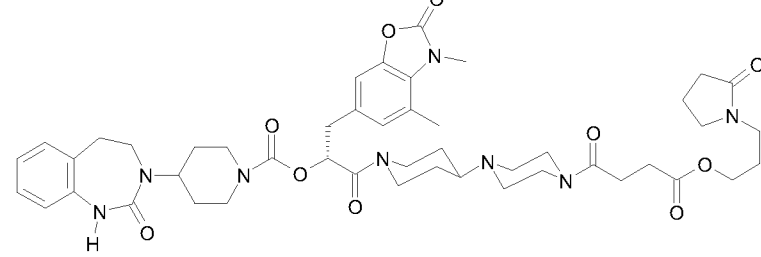
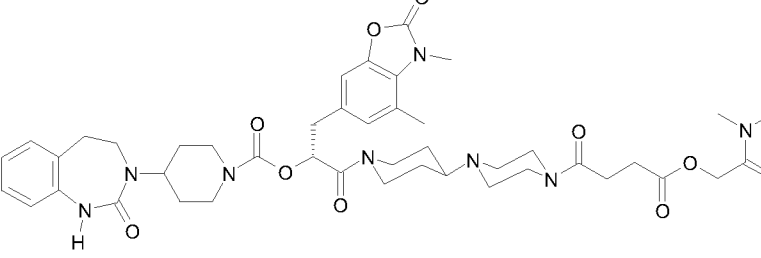
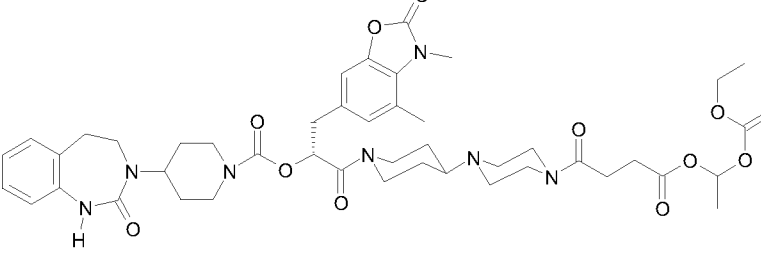
Nr.	Struktur
(197)	
(198)	
(199)	
(200)	
(201)	

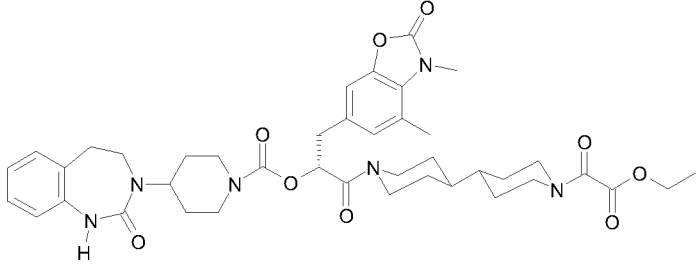
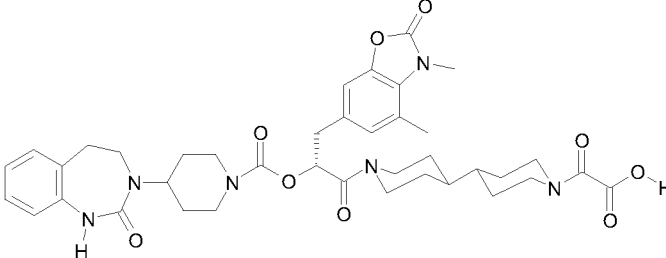
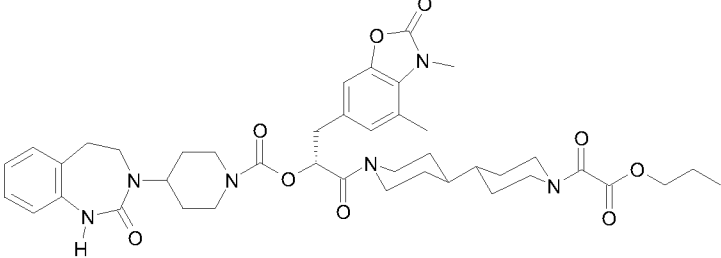
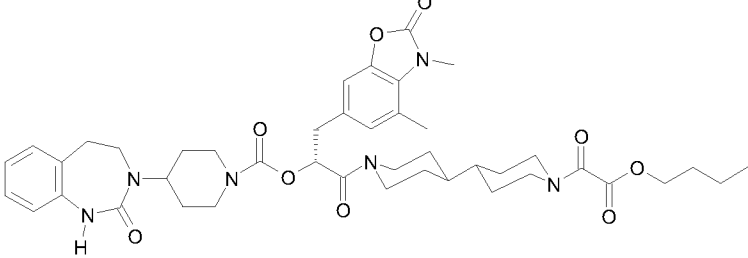
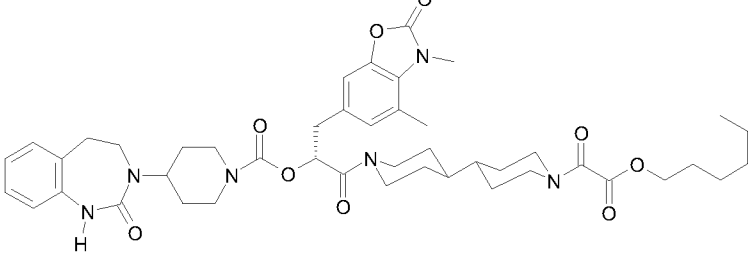
Nr.	Struktur
(202)	
(203)	
(204)	
(205)	
(206)	

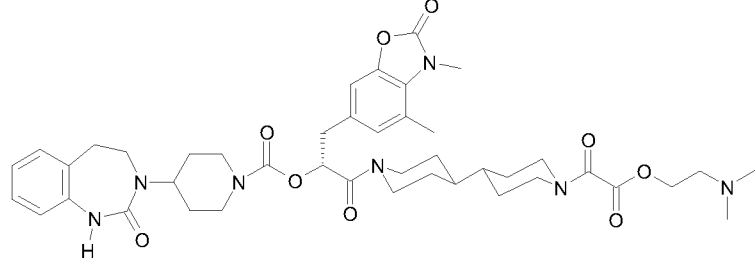
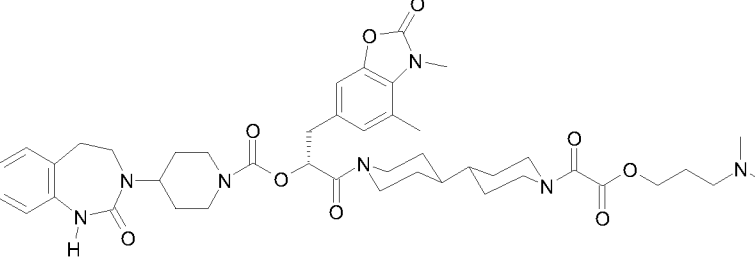
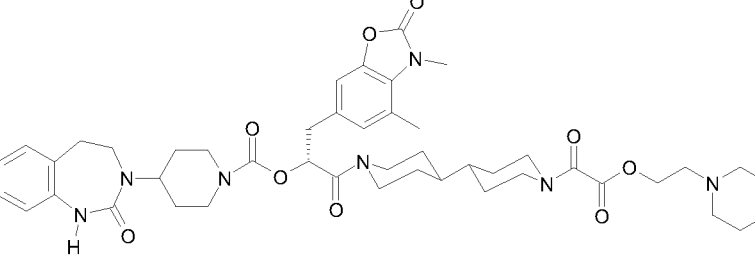
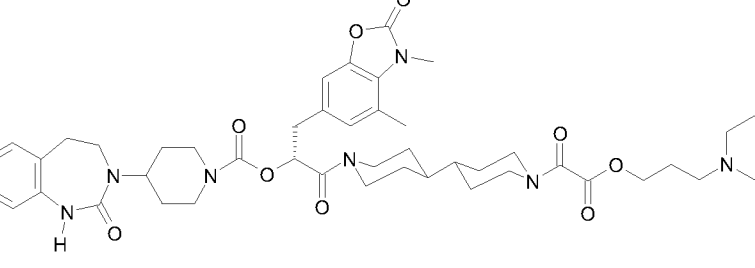
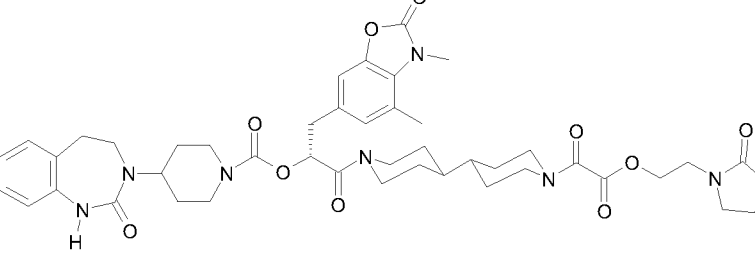
Nr.	Struktur
(207)	
(208)	
(209)	
(210)	
(211)	

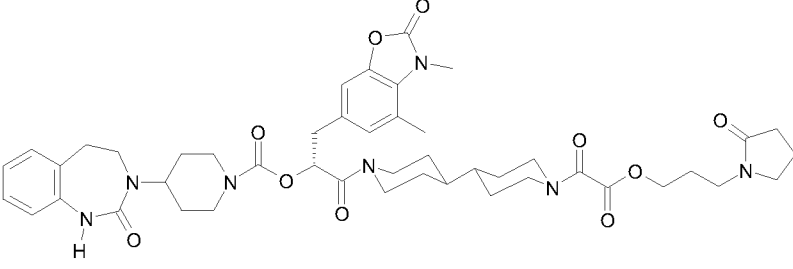
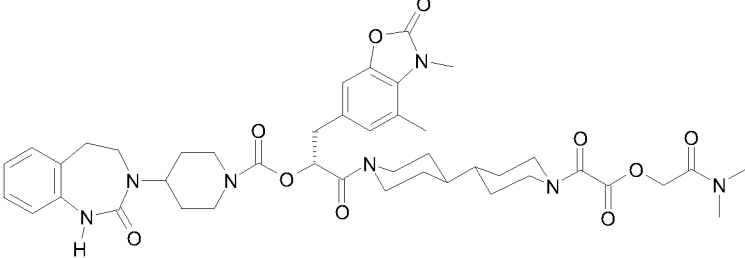
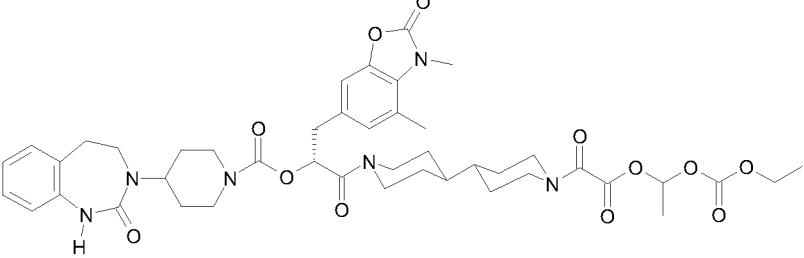
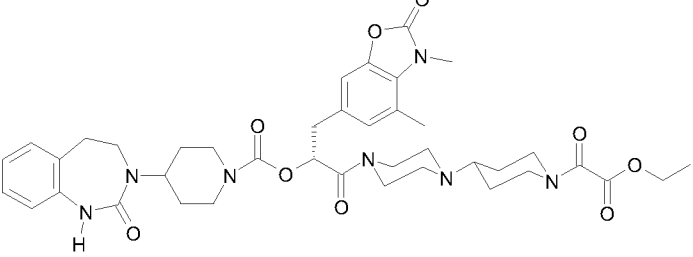
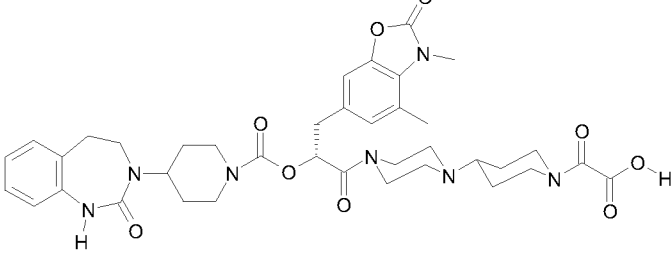
Nr.	Struktur
(212)	
(213)	
(214)	
(215)	
(216)	

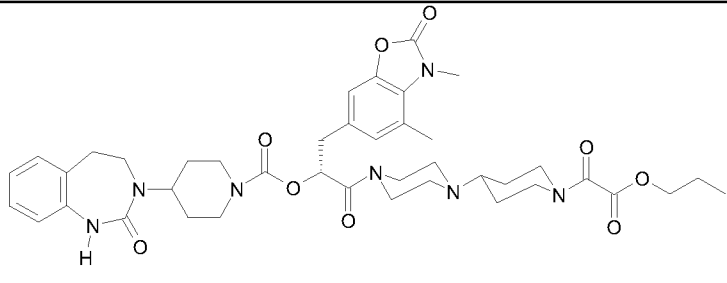
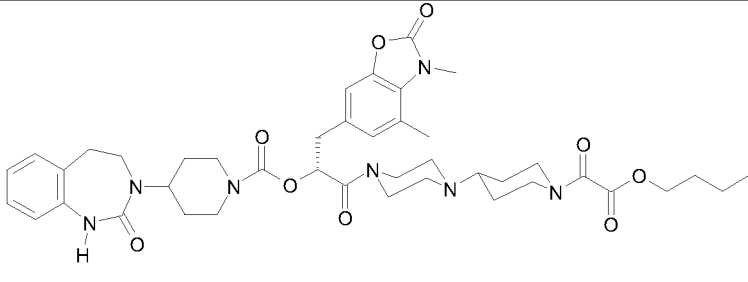
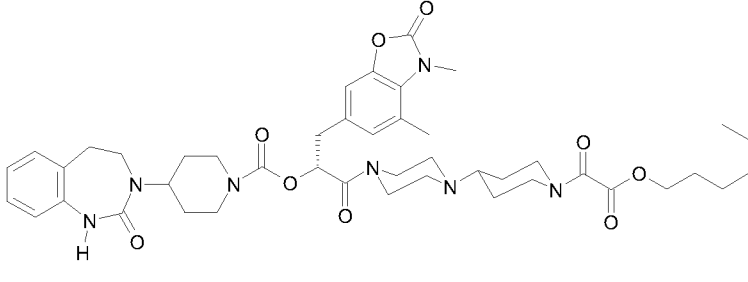
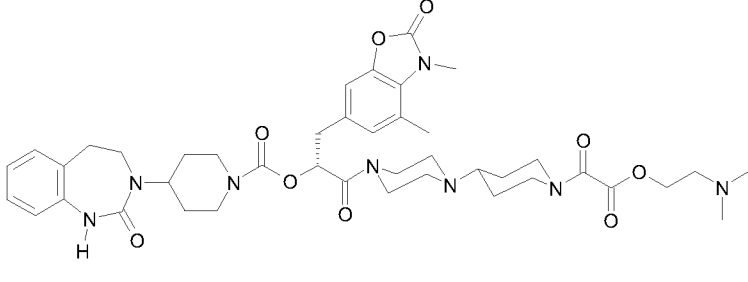
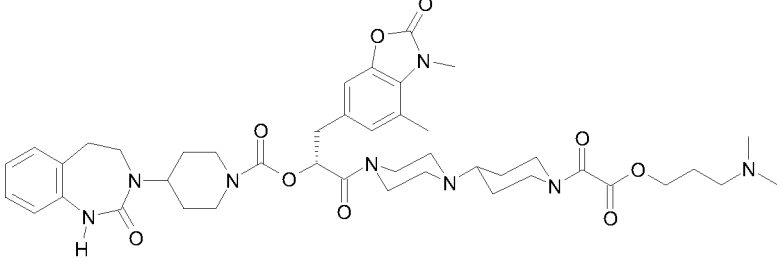
Nr.	Struktur
(217)	
(218)	
(219)	
(220)	
(221)	

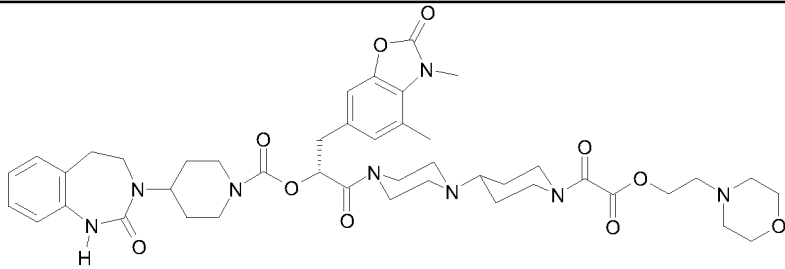
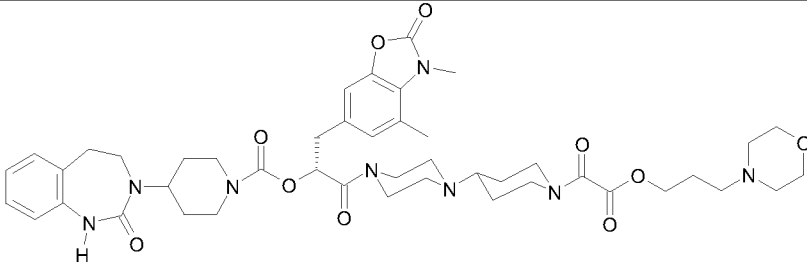
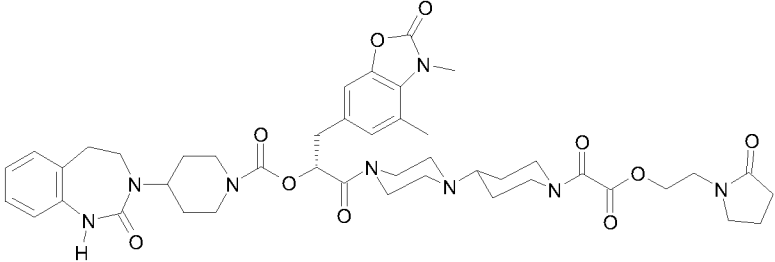
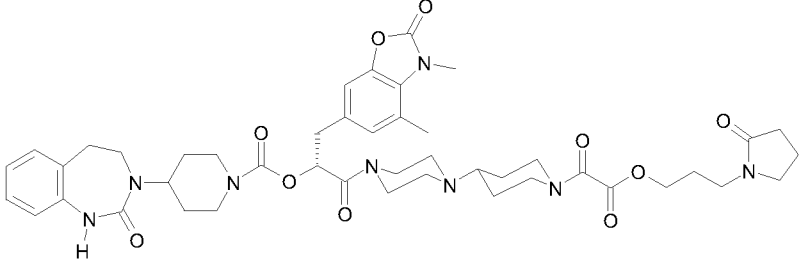
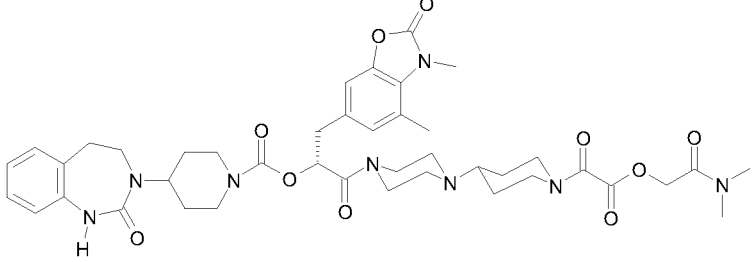
Nr.	Struktur
(222)	
(223)	
(224)	
(225)	
(226)	

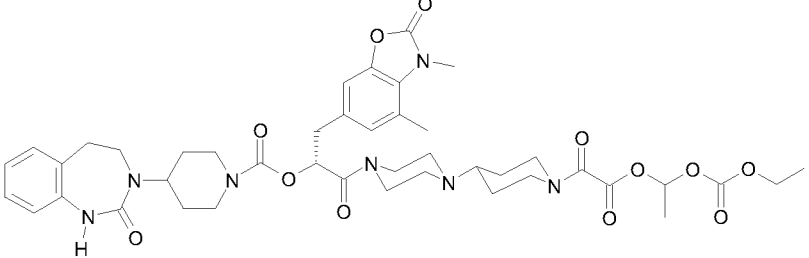
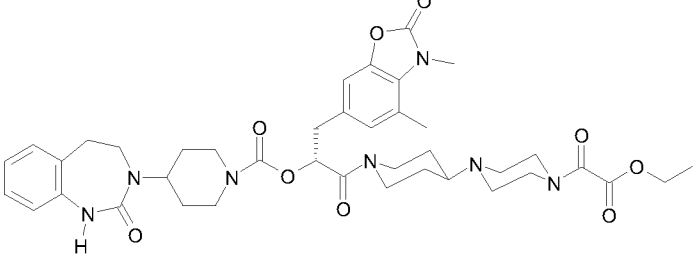
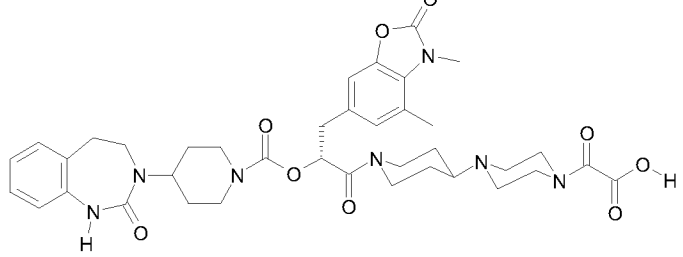
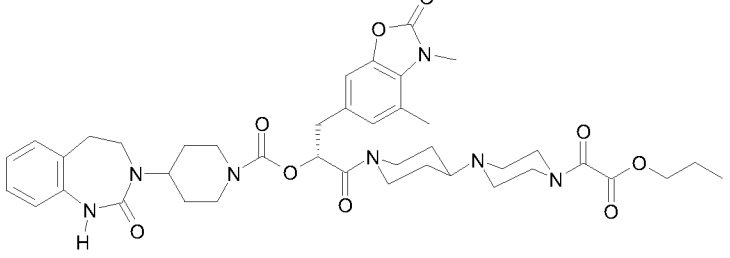
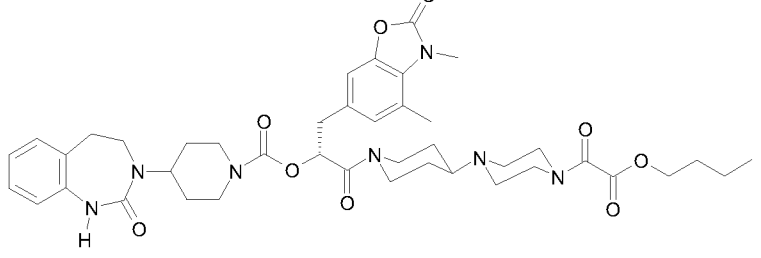
Nr.	Struktur
(227)	
(228)	
(229)	
(230)	
(231)	

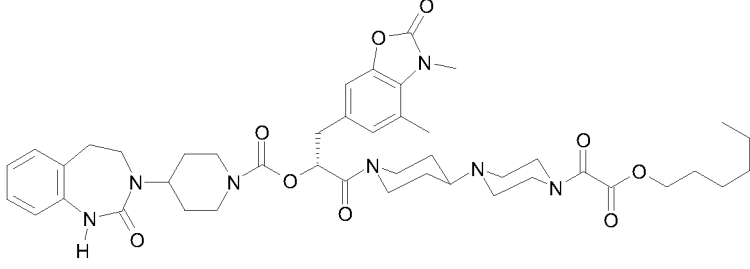
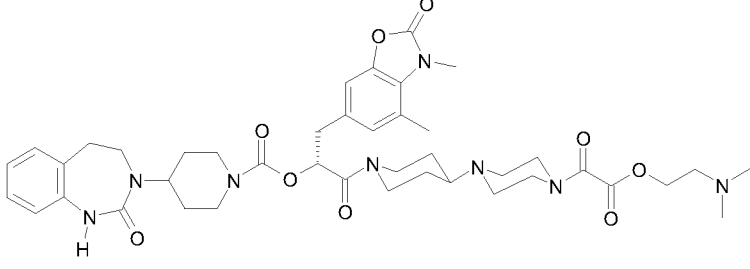
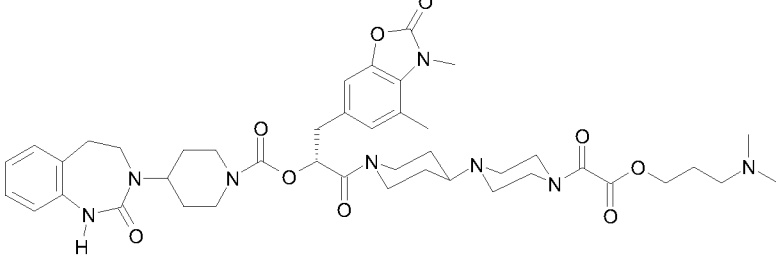
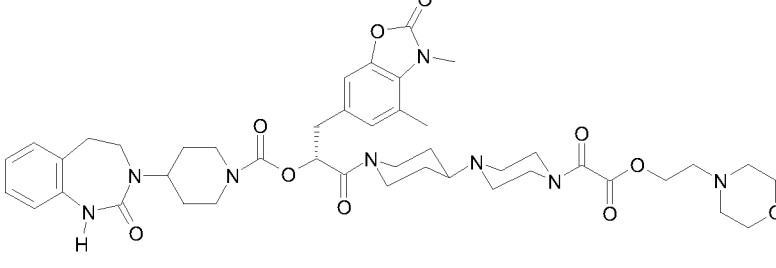
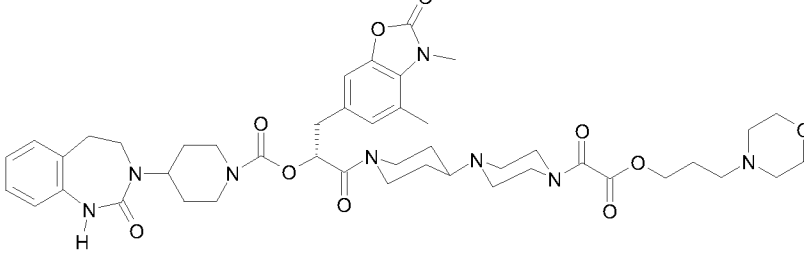
Nr.	Struktur
(232)	
(233)	
(234)	
(235)	
(236)	

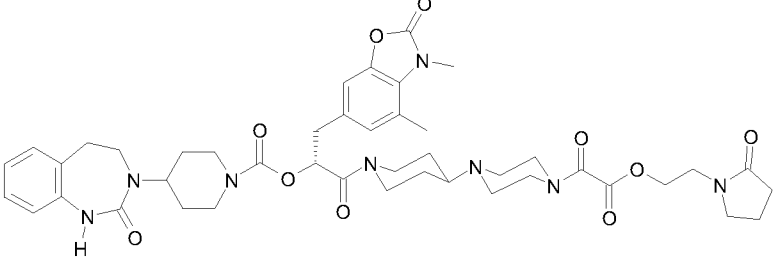
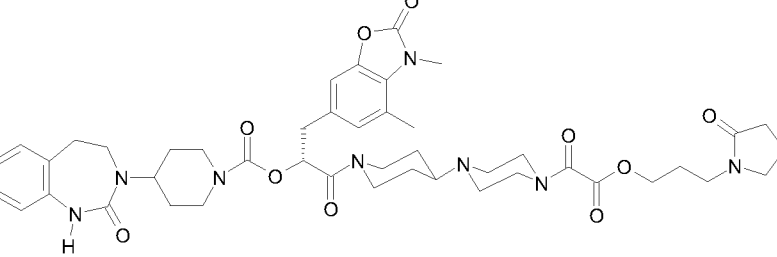
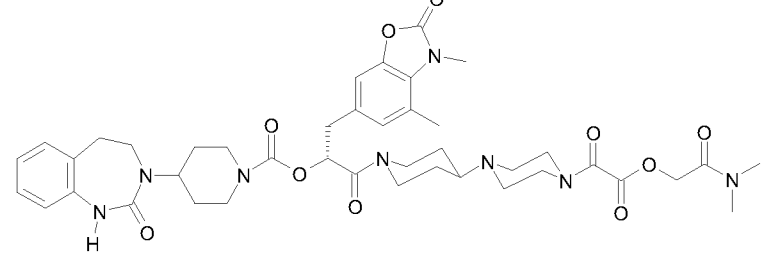
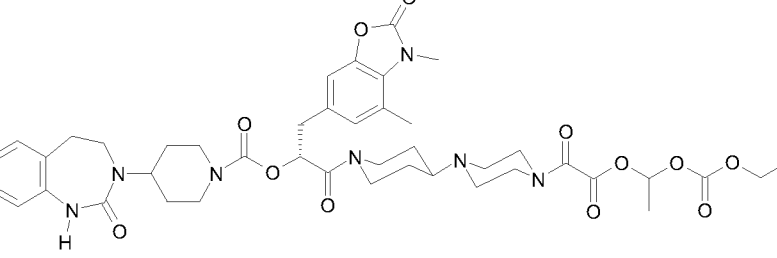
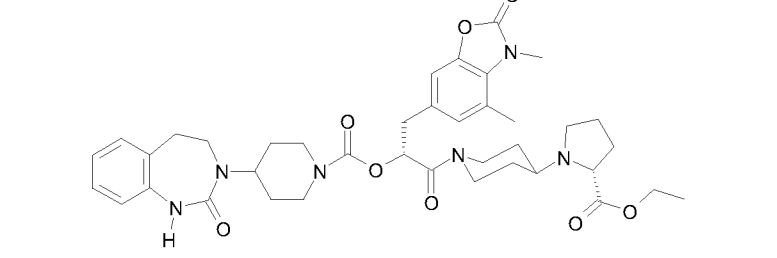
Nr.	Struktur
(237)	
(238)	
(239)	
(240)	
(241)	

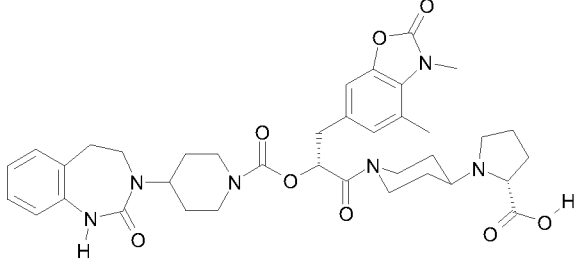
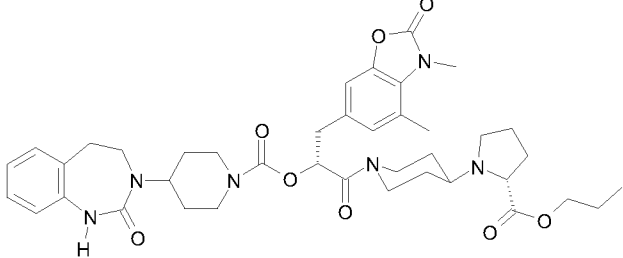
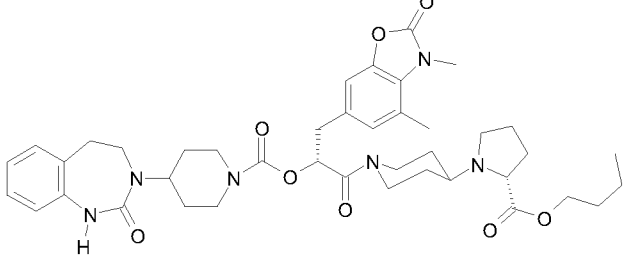
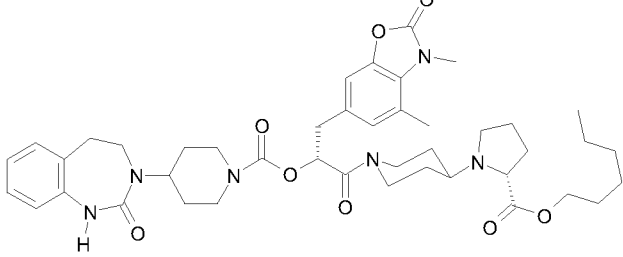
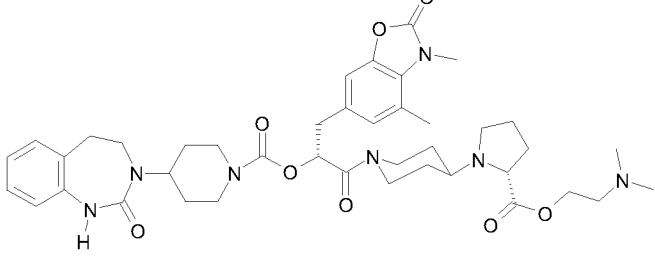
Nr.	Struktur
(242)	
(243)	
(244)	
(245)	
(246)	

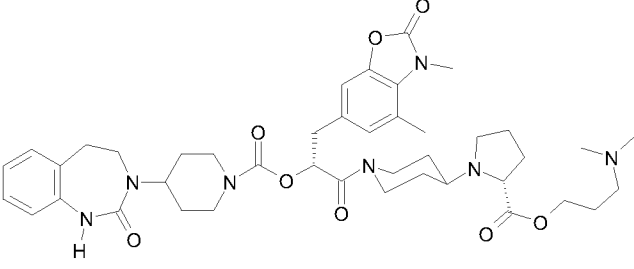
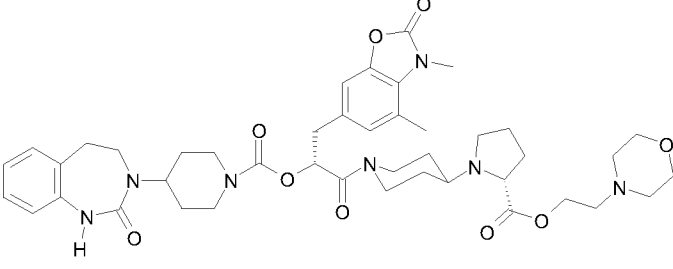
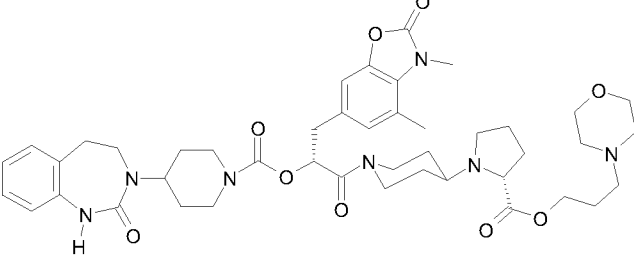
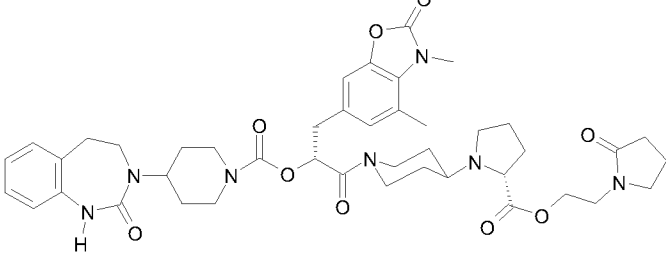
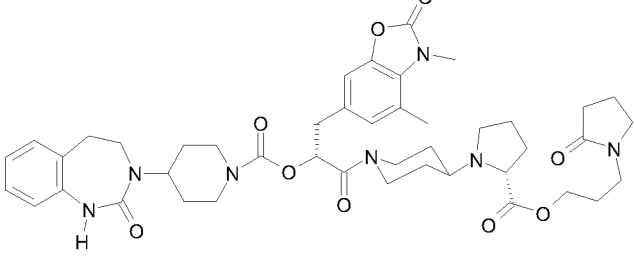
Nr.	Struktur
(247)	
(248)	
(249)	
(250)	
(251)	

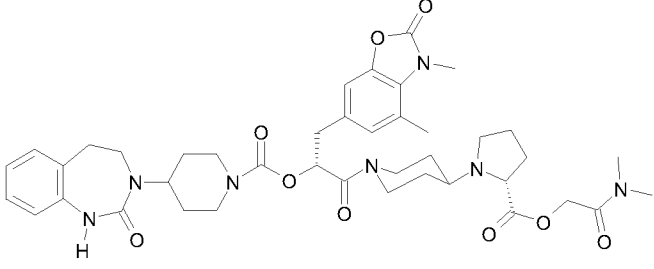
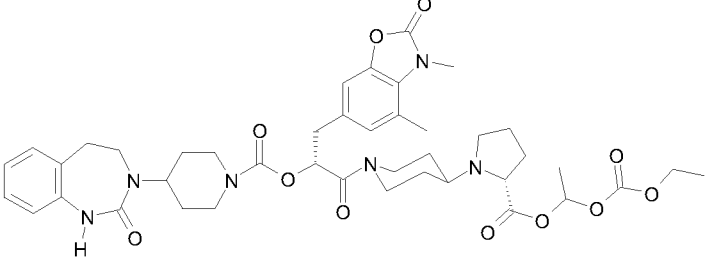
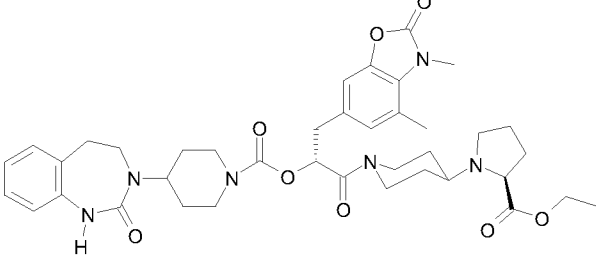
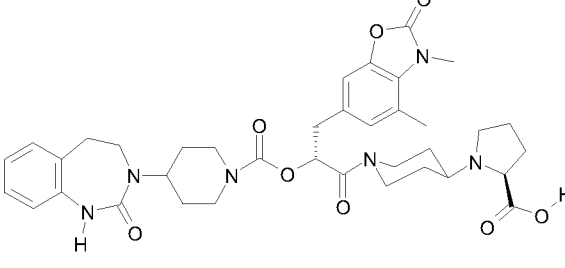
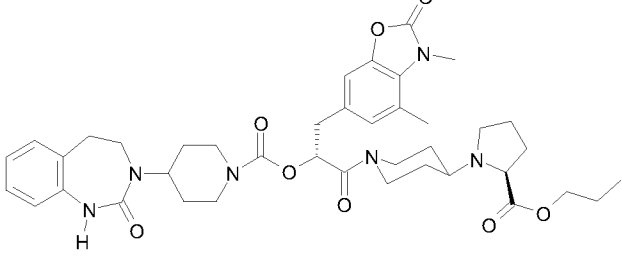
Nr.	Struktur
(252)	
(253)	
(254)	
(255)	
(256)	

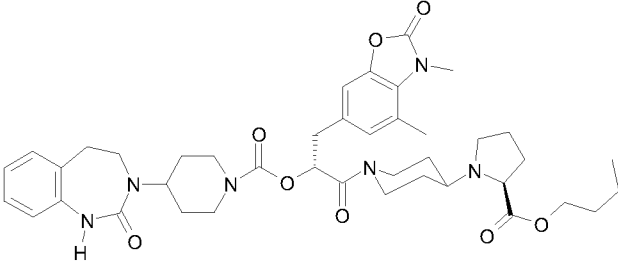
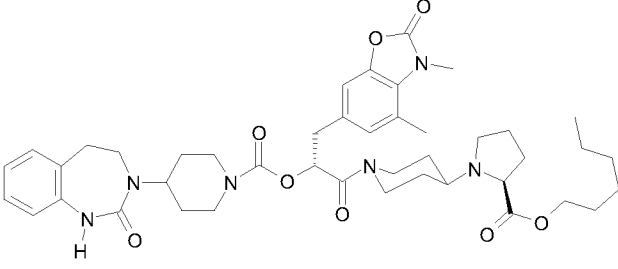
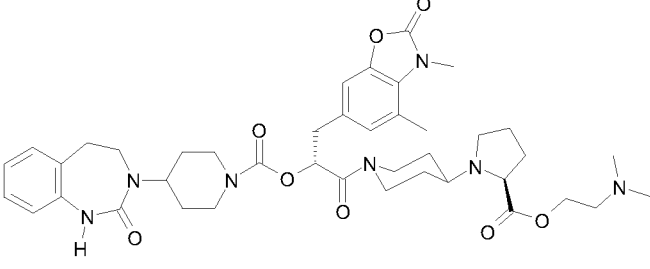
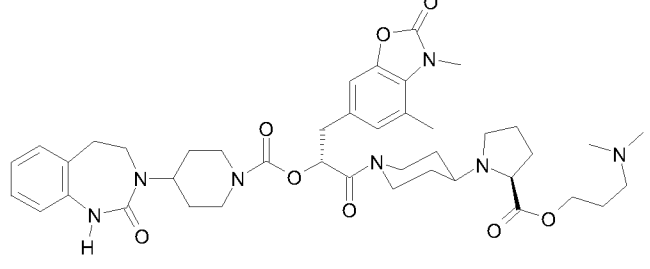
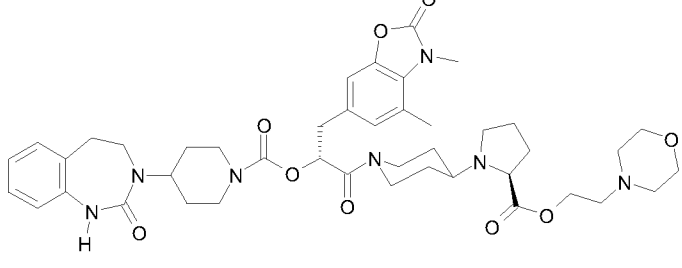
Nr.	Struktur
(257)	
(258)	
(259)	
(260)	
(261)	

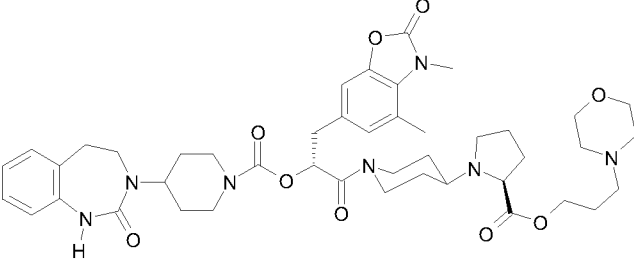
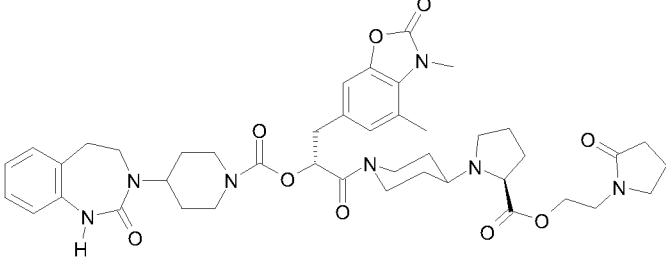
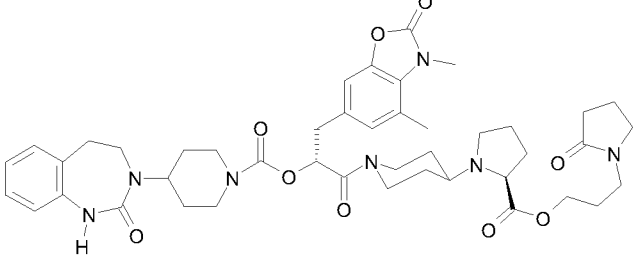
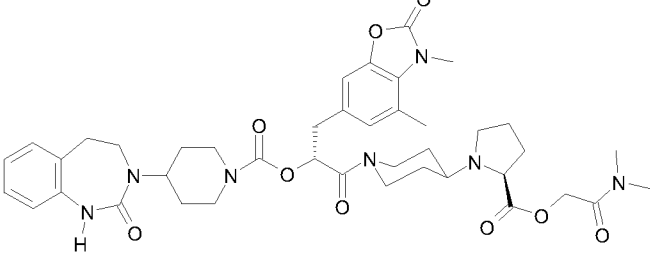
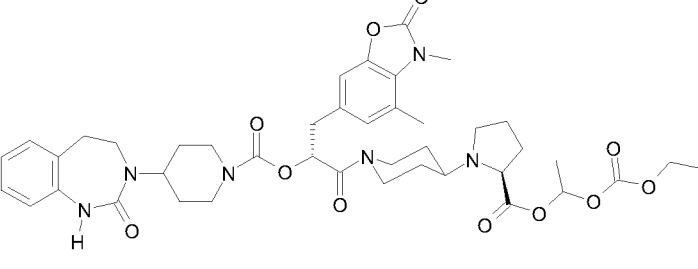
Nr.	Struktur
(262)	
(263)	
(264)	
(265)	
(266)	

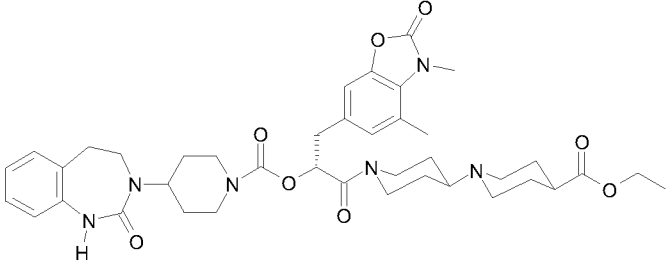
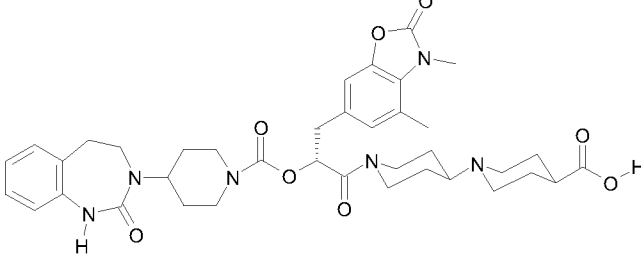
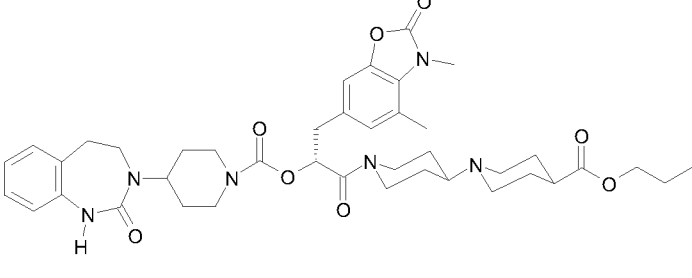
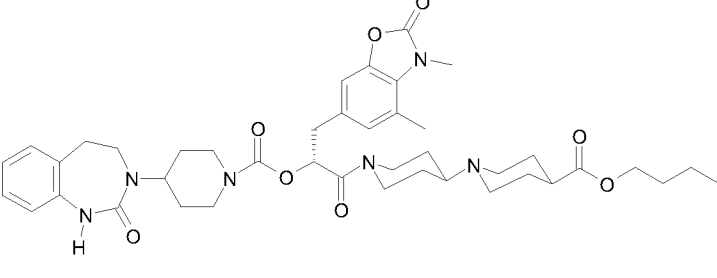
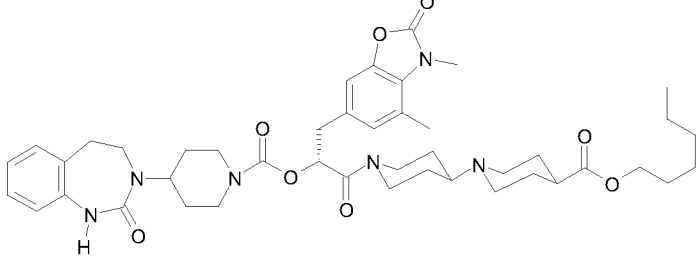
Nr.	Struktur
(267)	
(268)	
(269)	
(270)	
(271)	

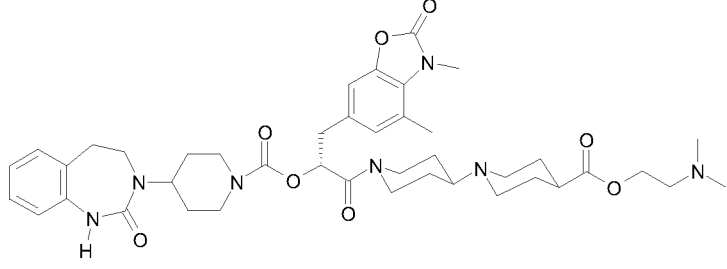
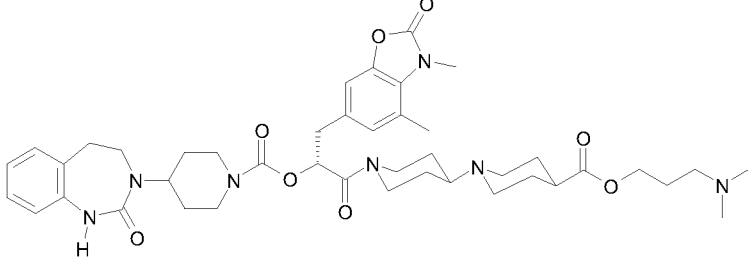
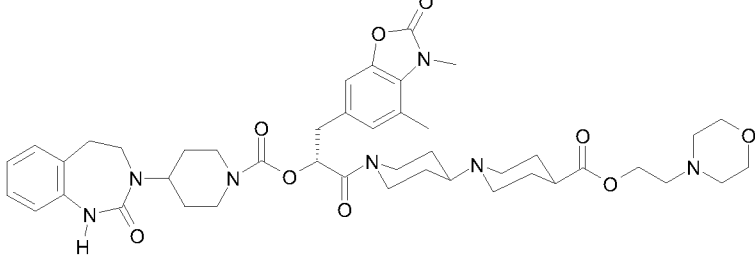
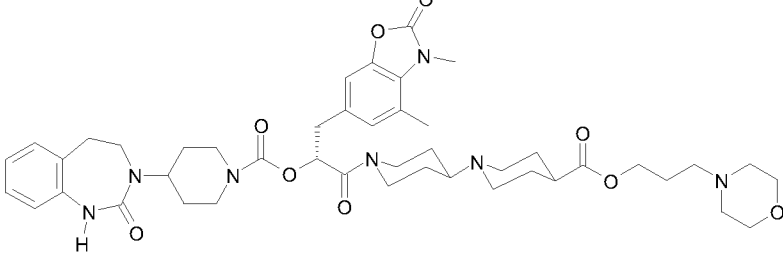
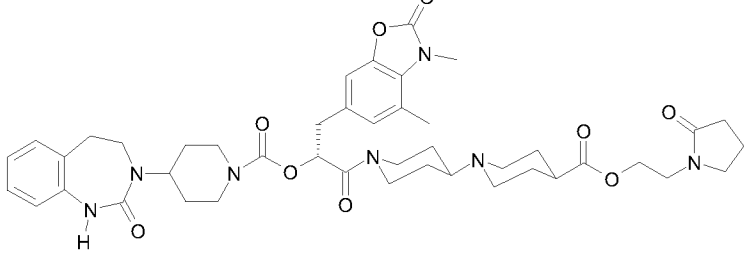
Nr.	Struktur
(272)	
(273)	
(274)	
(275)	
(276)	

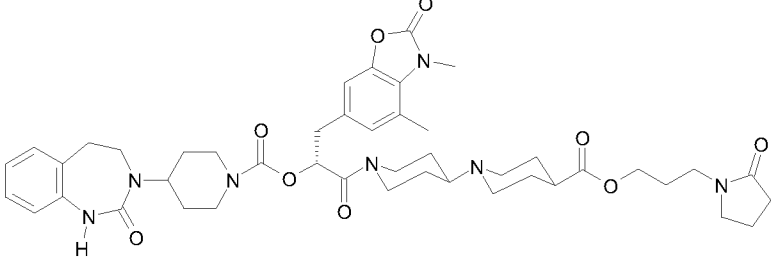
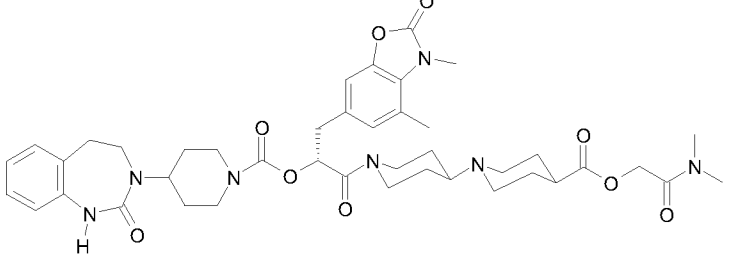
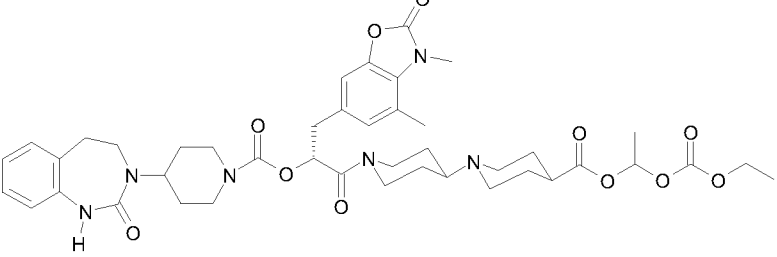
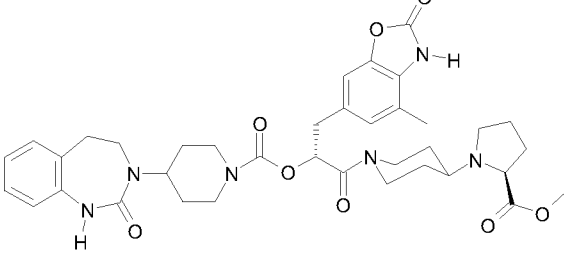
Nr.	Struktur
(277)	
(278)	
(279)	
(280)	
(281)	

Nr.	Struktur
(282)	
(283)	
(284)	
(285)	
(286)	

Nr.	Struktur
(287)	
(288)	
(289)	
(290)	
(291)	

Nr.	Struktur
(292)	
(293)	
(294)	
(295)	
(296)	

Nr.	Struktur
(297)	
(298)	
(299)	
(300)	
(301)	

Nr.	Struktur
(302)	
(303)	
(304)	
(305)	

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 5 8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne-, Cluster-Kopfschmerz sowie Spannungskopfschmerzen.
- 10 9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM).
- 15 10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Chlostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, Lichen, prurigo, Pruriginöse Toxidermien sowie schwerer Juckreiz, von entzündlichen Erkrankungen, z.B. entzündlichen Gelenkerkrankungen wie Osteoarthritis, 20 rheumatoide Arthritis oder neurogene Arthritis, generalisierten Weichteilrheumatismus (Fibromyalgie), von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma und COPD, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis, einhergehen, von chroni- 25 schen Schmerzerkrankungen wie z.B. diabetische Neuropathien, durch Chemotherapien induzierte Neuropathien, HIV-induzierte Neuropathien, postherpetische Neuropathien, durch Gewebetraumata induzierte Neuropathien, trigeminale Neuralgien, von temporo-mandibulären Dysfunktionen, von CRPS, Rückenschmerzen, von viszerale Erkrankungen wie z.B. IBS (irritable bowel Syndrome) oder inflammable bowel syndrome, zur 30 Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten und Kastraten.

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des irritable bowel syndroms (IBS).
12. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur
5 Herstellung eines Arzneimittels zur präventiven und akut-therapeutischen Behandlung von Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen.
13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens
10 einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/067560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/435 A61P25/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document	1-13
Y	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 6 October 2005 (2005-10-06) the whole document	1-13
Y	WO 2004/037811 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6 May 2004 (2004-05-06) the whole document	1-13
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2007

Date of mailing of the international search report

12/03/2007

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

Zellner, Armin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/067560

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/063171 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BAUER ECKHART [DE]; GERLACH KAI [DE]; H) 29 July 2004 (2004-07-29) the whole document -----	1-13
Y	WO 2005/084672 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LUSTE) 15 September 2005 (2005-09-15) the whole document -----	1-13
P,X	WO 2005/103037 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, GERMANY) 3 November 2005 (2005-11-03) claims 0,511,531,541; examples 182-191,232-234,238,51-315,460-477,481,489,499 -----	1-13
P,X	WO 2006/100009 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H., GERMANY; BOEHRINGER INGEL) 28 September 2006 (2006-09-28) examples 171-173,176 -----	1-13
P,Y	WO 2005/100343 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 27 October 2005 (2005-10-27) the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/067560

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037810 A	06-05-2004	AU 2003276156 A1 BR 0315665 A CA 2503455 A1 CN 1708493 A DE 10250080 A1 EP 1558600 A1 HR 20050364 A2 JP 2006516244 T KR 20050074970 A MX PA05004375 A	13-05-2004 30-08-2005 06-05-2004 14-12-2005 13-05-2004 03-08-2005 31-05-2006 29-06-2006 19-07-2005 05-07-2005
WO 2005092880 A	06-10-2005	AR 049625 A1 AU 2005225539 A1 CA 2558889 A1 DE 102004015723 A1 EP 1732917 A1	23-08-2006 06-10-2005 06-10-2005 20-10-2005 20-12-2006
WO 2004037811 A1	06-05-2004	AU 2003276157 A1 BR 0315642 A CA 2503462 A1 CN 1708492 A DE 10250082 A1 EP 1558601 A1 HR 20050365 A2 JP 2006505573 T KR 20050083821 A MX PA05004188 A ZA 200502247 A	13-05-2004 30-08-2005 06-05-2004 14-12-2005 13-05-2004 03-08-2005 31-05-2006 16-02-2006 26-08-2005 05-10-2005 19-09-2005
WO 2004063171 A	29-07-2004	AU 2004203916 A1 BR 0406762 A CA 2513132 A1 CN 1738805 A DE 10300973 A1 EP 1587795 A1 HR 20050641 A2 JP 2006515875 T KR 20050102621 A MX PA05006214 A US 2004192729 A1	29-07-2004 20-12-2005 29-07-2004 22-02-2006 22-07-2004 26-10-2005 31-07-2006 08-06-2006 26-10-2005 19-08-2005 30-09-2004
WO 2005084672 A	15-09-2005	EP 1722792 A1 US 2005227968 A1	22-11-2006 13-10-2005
WO 2005103037 A2	03-11-2005	AR 049422 A1 CA 2565219 A1 DE 102004019492 A1 EP 1740577 A2	02-08-2006 03-11-2005 10-11-2005 10-01-2007
WO 2006100009 A1	28-09-2006	NONE	
WO 2005100343 A	27-10-2005	AR 049883 A1 CA 2562526 A1 DE 102004018795 A1 EP 1737842 A1	13-09-2006 27-10-2005 27-10-2005 03-01-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/067560

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D401/14 A61K31/435 A61P25/06

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/037810 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6. Mai 2004 (2004-05-06) das ganze Dokument	1-13
Y	WO 2005/092880 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 6. Oktober 2005 (2005-10-06) das ganze Dokument	1-13
Y	WO 2004/037811 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; RUDOLF KLAUS [DE]; MUELLER STEPHAN G) 6. Mai 2004 (2004-05-06) das ganze Dokument	1-13
	----- -/--	



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

2. März 2007

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/03/2007

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

Zellner, Armin

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/067560

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/063171 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BAUER ECKHART [DE]; GERLACH KAI [DE]; H) 29. Juli 2004 (2004-07-29) das ganze Dokument -----	1-13
Y	WO 2005/084672 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; LUSTE) 15. September 2005 (2005-09-15) das ganze Dokument -----	1-13
P,X	WO 2005/103037 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, GERMANY) 3. November 2005 (2005-11-03) Ansprüche 0,511,531,541; Beispiele 182-191,232-234,238,51-315,460-477,481,489,499 -----	1-13
P,X	WO 2006/100009 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL G.M.B.H., GERMANY; BOEHRINGER INGEL) 28. September 2006 (2006-09-28) Beispiele 171-173,176 -----	1-13
P,Y	WO 2005/100343 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; MUELL) 27. Oktober 2005 (2005-10-27) das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/067560

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004037810 A	06-05-2004	AU 2003276156 A1 BR 0315665 A CA 2503455 A1 CN 1708493 A DE 10250080 A1 EP 1558600 A1 HR 20050364 A2 JP 2006516244 T KR 20050074970 A MX PA05004375 A	13-05-2004 30-08-2005 06-05-2004 14-12-2005 13-05-2004 03-08-2005 31-05-2006 29-06-2006 19-07-2005 05-07-2005
WO 2005092880 A	06-10-2005	AR 049625 A1 AU 2005225539 A1 CA 2558889 A1 DE 102004015723 A1 EP 1732917 A1	23-08-2006 06-10-2005 06-10-2005 20-10-2005 20-12-2006
WO 2004037811 A1	06-05-2004	AU 2003276157 A1 BR 0315642 A CA 2503462 A1 CN 1708492 A DE 10250082 A1 EP 1558601 A1 HR 20050365 A2 JP 2006505573 T KR 20050083821 A MX PA05004188 A ZA 200502247 A	13-05-2004 30-08-2005 06-05-2004 14-12-2005 13-05-2004 03-08-2005 31-05-2006 16-02-2006 26-08-2005 05-10-2005 19-09-2005
WO 2004063171 A	29-07-2004	AU 2004203916 A1 BR 0406762 A CA 2513132 A1 CN 1738805 A DE 10300973 A1 EP 1587795 A1 HR 20050641 A2 JP 2006515875 T KR 20050102621 A MX PA05006214 A US 2004192729 A1	29-07-2004 20-12-2005 29-07-2004 22-02-2006 22-07-2004 26-10-2005 31-07-2006 08-06-2006 26-10-2005 19-08-2005 30-09-2004
WO 2005084672 A	15-09-2005	EP 1722792 A1 US 2005227968 A1	22-11-2006 13-10-2005
WO 2005103037 A2	03-11-2005	AR 049422 A1 CA 2565219 A1 DE 102004019492 A1 EP 1740577 A2	02-08-2006 03-11-2005 10-11-2005 10-01-2007
WO 2006100009 A1	28-09-2006	KEINE	
WO 2005100343 A	27-10-2005	AR 049883 A1 CA 2562526 A1 DE 102004018795 A1 EP 1737842 A1	13-09-2006 27-10-2005 27-10-2005 03-01-2007