(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
8. Mai 2003 (08.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/037873 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 223/16, A61K 31/55, A61P 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/11830

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Oktober 2002 (23.10.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 53 348.9 29. Oktober 2001 (29.10.2001) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **SATTLEGGER, Michael** [DE/DE]; Orchideenweg 27, 53123 Bonn (DE). **BUSCHMANN, Helmut** [DE/ES]; Carrer Est, 24, E-08950 Esplugues de Llobregat (ES). **PRZEWOSNY, Michael** [DE/DE]; Suermondtplatz 3, 52062 Aachen (DE). **ENGLBERGER, Werner** [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE). **KOEGEL, Babette-Yvonne** [DE/DE]; Am Daens 28, 52379 Langerwehe-Hamich (DE). **SCHICK, Hans** [DE/DE]; Prenzlauer Allee 32, 10405 Berlin (DE).

(74) Anwälte: **KUTZENBERGER, Helga** usw.; Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

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

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

Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*

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

WO 03/037873 A1

(54) Title: SUBSTITUTED BENZO[B]AZEPIN-2-ONE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZO[B]AZEPIN-2-ON-VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to substituted benzo[b]azepin-2-one compounds, to methods for the production thereof, to medicaments containing these compounds and to the use of these compounds for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Behandlung von Schmerz hat in der Medizin große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

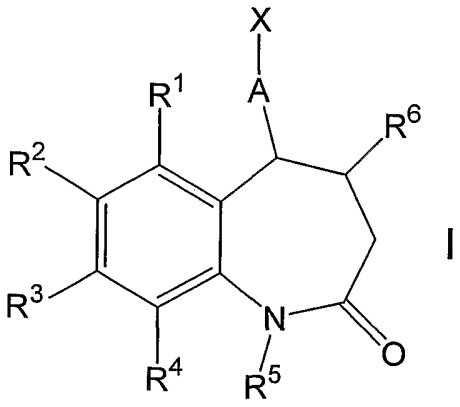
Klassische Opioide, wie beispielsweise das Morphin, sind bei der Therapie starker bis sehr starker Schmerzen wirksam. Als unerwünschte Begleiterscheinungen weisen sie jedoch unter anderem Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation sowie Toleranzentwicklung auf. Sie sind außerdem bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, wie sie insbesondere bei Tumorpatienten häufig auftreten, weniger wirksam.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln, vorzugsweise als pharmazeutische Wirkstoffe zur Schmerzbekämpfung, vorzugsweise von chronischen oder neuropathischen Schmerzen, eignen und zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Morbus Alzheimer, Morbus Huntington oder Morbus Parkinson, Schlaganfall, cerebralem Infarkt, cerebraler Ischämie, Hirnödem, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, vorzugsweise Hypoxie oder Anoxie, Epilepsie, Schizophrenie, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie, Tinnitus, Migräne, inflammatorischen und/oder

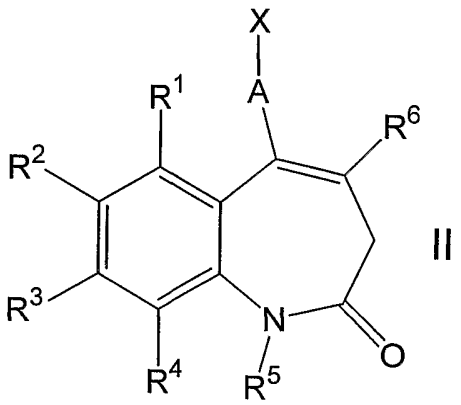
allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Harninkontinenz, Juckreiz oder Diarrhoe oder zur Anxiolyse oder Anästhesie eingesetzt werden können.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch Bereitstellung der substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen den nachstehenden allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomeren, gegebenenfalls in Form ihrer Diastereomeren, reinen Enantiomeren, Racematen, nichtracemischen Gemischen der Enantiomeren oder Diastereomeren sowie jeweils gegebenenfalls in Form entsprechender Basen, Salze und Solvate gelöst, wobei diese Verbindungen insbesondere eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere,



I



II

worin

R^1, R^2, R^3 und R^4, gleich oder verschieden, für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest oder einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, wobei jeder der vorstehend genannten Reste gegebenenfalls über eine Etherbrücke gebunden sein kann, oder Wasserstoff, ein Halogen oder eine Hydroxygruppe stehen,

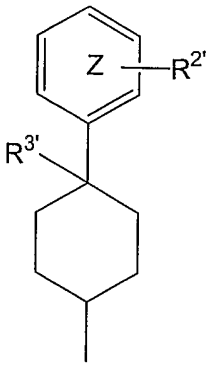
R^5 für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest, einen Aryl- oder einen Heteroarylrest steht,

R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-NR^7_2$ steht, wobei die beiden Reste gleich oder verschieden sind und die nachstehende Bedeutung haben oder gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen 3-8-gliedrigen Ring bilden können,

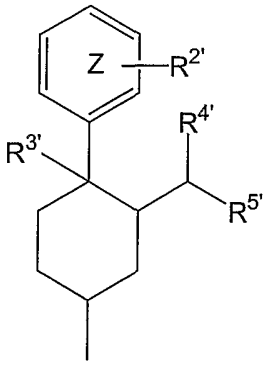
R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-6}-Rest oder einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-6}-Rest steht,

A für eine Brücke mit einer der folgenden Formeln steht: $-(CH_2)_{n+2}-$, $-(CH_2)_n-CH=CH-$, $-(CH_2)_nCOO-$, $-(CH_2)_nCONH-$, $-(CH_2)_{n+1}O(CH_2)_pCO-$, $-(CH_2)_{n+1}O-$, $-(CH_2)_{n+1}NR^{1'}-$ steht, worin n für 0,1,2 oder 3 und p für 0 oder 1 steht, $R^{1'}$ die nachstehend angegebene Bedeutung hat und die Bindung zum Rest X immer zuletzt genannt ist und wobei die Bindung der Reste X^{17} und X^{18} nur über die drei zuerst genannten Brücken möglich ist,

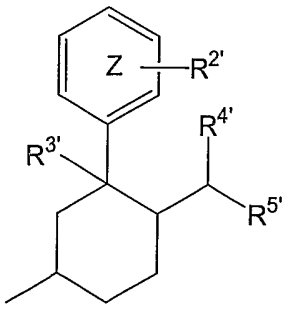
und X für einen der folgenden Reste der allgemeinen Formeln X^1 bis X^{18} steht, worin der freie Strich die Bindung zur Brücke A symbolisiert und



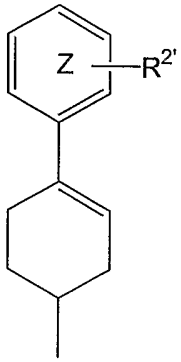
X1



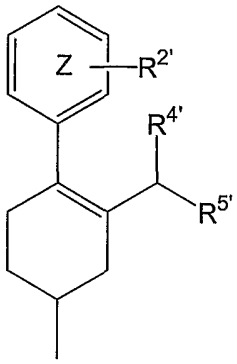
X2



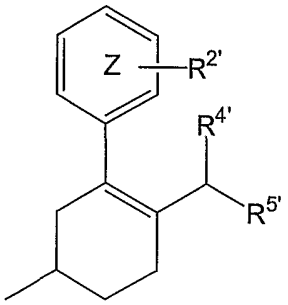
X3



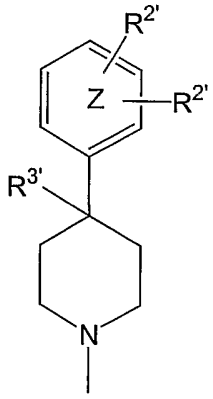
X4



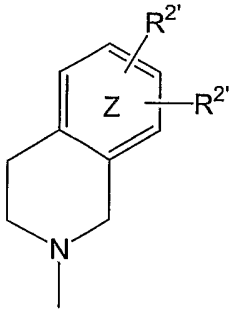
X5



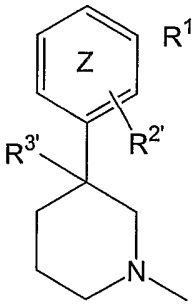
X6



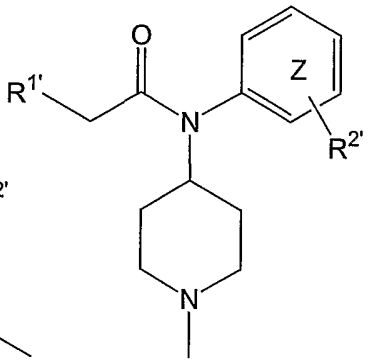
X7



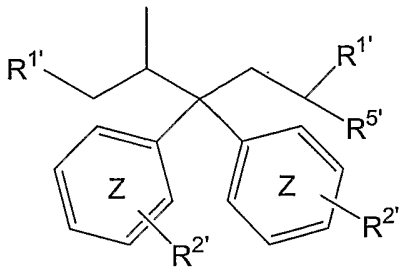
X8



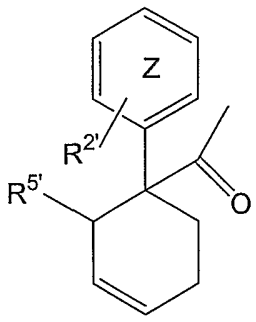
X9



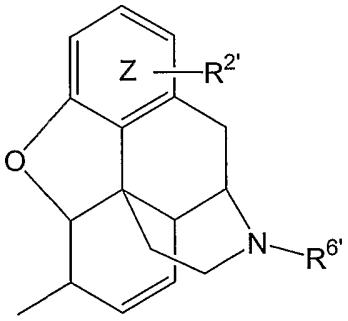
X10



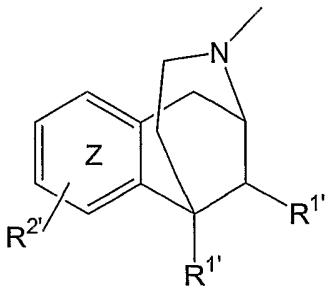
X^{11}



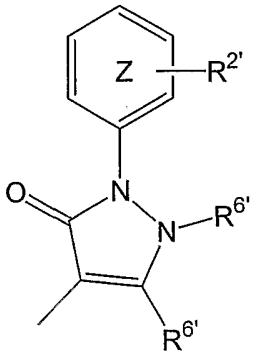
X^{12}



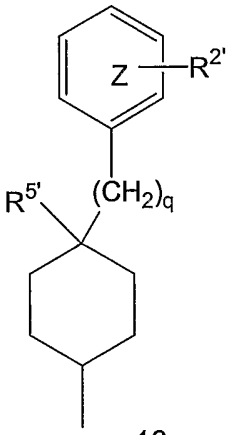
X^{13}



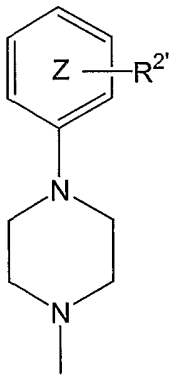
X^{14}



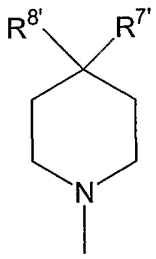
X^{15}



X^{16}



X^{17}



X^{18}

worin

$R^{1'}$ für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest, einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht,

$R^{2'}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}- Rest, einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest oder einen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei alle vorstehend genannten Reste gegebenenfalls über eine Ether-, Thioether- oder SO_2-Brücke gebunden sein können, oder Wasserstoff, ein Halogen, eine Hydroxy-, Thiol-, Cyano- oder Nitrogruppe oder eine Gruppe der Formel $-NR^{1'}_2$ steht, wobei die beiden Reste $R^{1'}$ gleich oder verschieden sind und die vorstehend angegebene Bedeutung haben,

$R^{3'}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest , einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei alle vorstehend genannten Reste gegebenenfalls über eine Ether- oder eine Esterbrücke gebunden sein können, Wasserstoff, ein Halogen, eine Hydroxygruppe steht,

$R^{4'}$ für Wasserstoff, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mindestens einen Substituenten $R^{2'}$ mit der vorstehenden Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff aufweisen kann,

$R^{5'}$ für einen Rest der Formel $-NR^{6'}_2$ steht, wobei die beiden Reste $R^{6'}$ gleich oder verschieden sein können und die nachstehende Bedeutung haben oder gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen 3-7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls mindestens einen Sauerstoff und/oder mindestens einen weiteren Stickstoff als Ringatom enthalten kann, wobei der Stickstoff einen Substituenten $R^{10'}$ mit der nachstehenden Bedeutung aufweisen kann,

$R^{6'}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-6}-Rest , einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht,

$R^{7'}$ für einen Cyano-, Amid- oder Carbonsäure-Rest steht,

$R^{8'}$ für einen Rest der Formel $-NR^{9'}_2$ steht, wobei die beiden Reste $R^{9'}$ gleich oder verschieden sein können und die nachstehende Bedeutung haben oder gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen 3-7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls mindestens einen Sauerstoff und/oder mindestens einen weiteren Stickstoff als Ringatom enthalten kann,

$R^{9'}$ für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten aliphatischen C_{1-10}-Rest steht,

$R^{10'}$ für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht und

Z für mindestens einen gegebenenfalls vorhandenen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatom steht,

sowie q für 0,1,2 oder 3 steht,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Tautomere der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II sind gegeben, wenn R^5 für Wasserstoff steht. Es wird immer auch auf diese möglichen Tautomere Bezug genommen.

Bevorzugt sind substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin R^2 und R^3, gleich oder verschieden, für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest oder ein Halogen und R^1 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten,

gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-NR^7_2$ stehen, worin R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Besonders bevorzugt sind substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin R^2 und R^3 jeweils für eine Methylgruppe oder ein Chlor und R^1 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(CH_3)_2$ stehen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Bevorzugt sind auch substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin R^3 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest oder ein Halogen und R^1, R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(R^7)_2$ stehen, worin R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem

beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

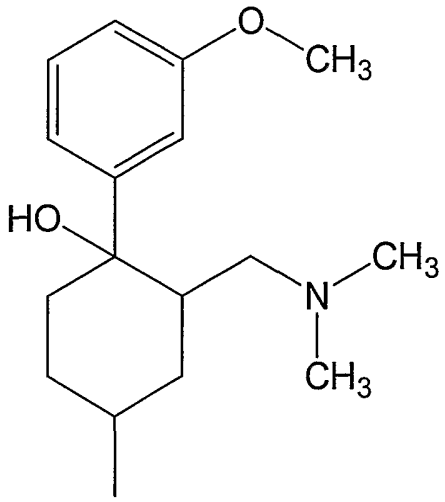
Besonders bevorzugt sind auch substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin R^3 für eine Methylgruppe oder ein Chlor und R^1, R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(CH_3)_2$ stehen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Bevorzugt sind auch substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin R^1 und R^3, gleich oder verschieden, für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest oder ein Halogen und R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-NR^7_2$ stehen, worin R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Besonders bevorzugt sind auch substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin R^1 und R^3 jeweils für eine Methylgruppe oder ein Chlor und R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(CH_3)_2$ stehen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Bevorzugt sind ferner substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin A für eine Brücke der Formel $-CH_2-COO-$ oder $-CH_2CONH-$ steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Bevorzugt sind ferner substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere, worin X für einen Rest der folgenden Formel steht:



gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Ganz besonders bevorzugt sind die folgenden substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und ggf. deren Tautomere:

2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]ester,

2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]ester,

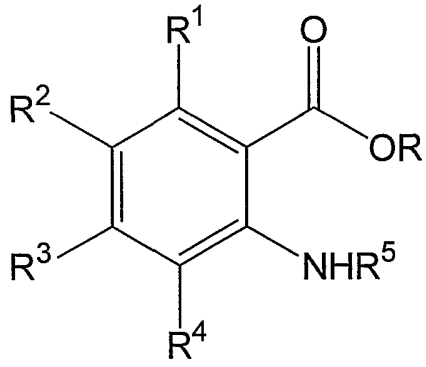
2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid,

2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

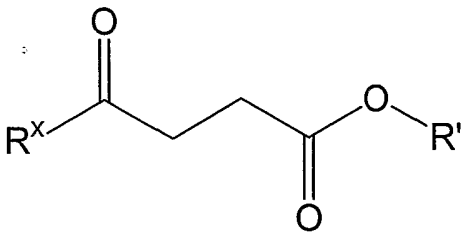
Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der vorstehend angegebenen allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomeren und entsprechenden Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, daß man

A) einen gegebenenfalls substituierten 2-Aminobenzoesäurealkylester der allgemeinen Formel (1), worin R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die vorstehend genannte Bedeutung haben und R für eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, steht,



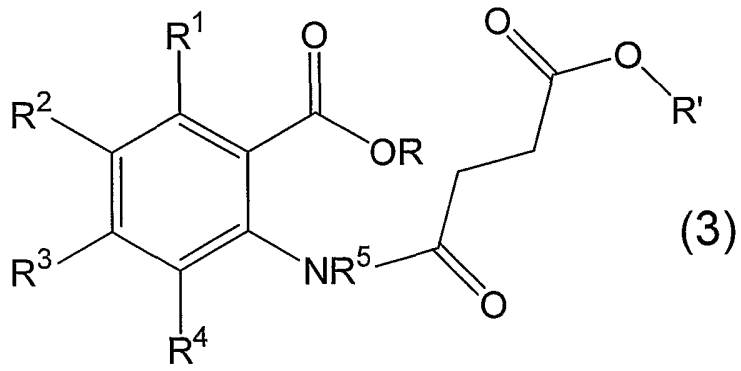
(1)

mit Bernsteinsäuredialkylester der allgemeinen Formel (2), worin R' für eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, und R^x für ein Chlor oder eine Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, steht,



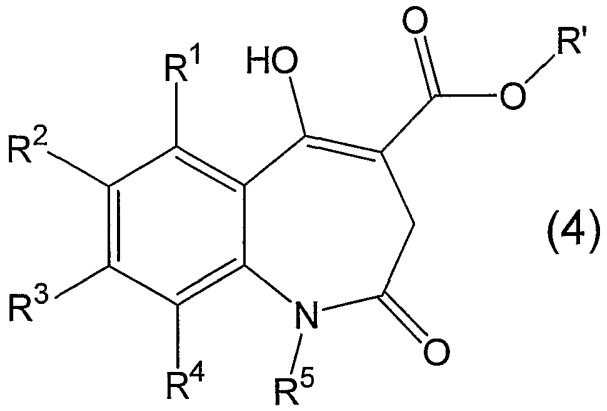
(2)

unter geeigneten Reaktionsbedingungen, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Pyridin, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das gebildete gegebenenfalls substituierte N-(2-Carbalkoxyphenyl)bernsteinsäurealkylesteramid der allgemeinen Formel (3), worin R, R', R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



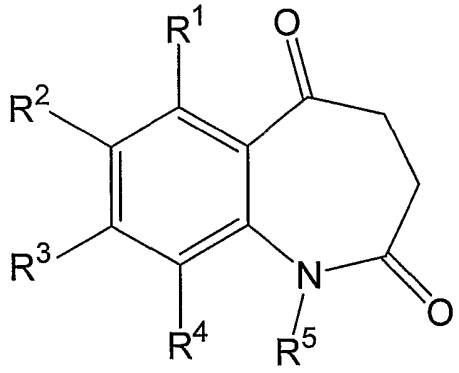
(3)

B) ein gegebenenfalls substituiertes N-(2-Carbomethoxyphenyl)bernsteinsäurealkylesteramid der allgemeinen Formel (3) in Gegenwart von Kalium-tert-butanolat in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls den gebildeten gegebenenfalls substituierten 5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-4-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel (4), worin R', R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



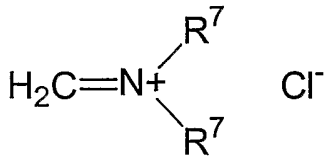
(4)

C) einen gegebenenfalls substituierten 5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-4-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel (4) in einem Dimethylsulfoxid/Wassergemisch bei erhöhter Temperatur umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das gebildete gegebenenfalls substituierte 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel (5), worin R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



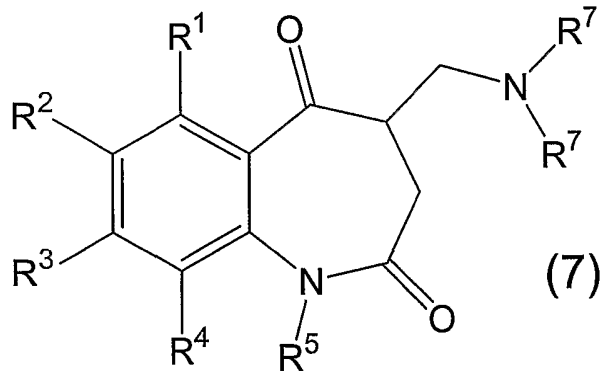
(5)

D) gegebenenfalls ein gegebenenfalls substituiertes 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel (5) mit einem substituierten Aminomethylen-Hydrochlorid der allgemeinen Formel (6), worin der Rest R^7 die vorstehend genannte Bedeutung hat,



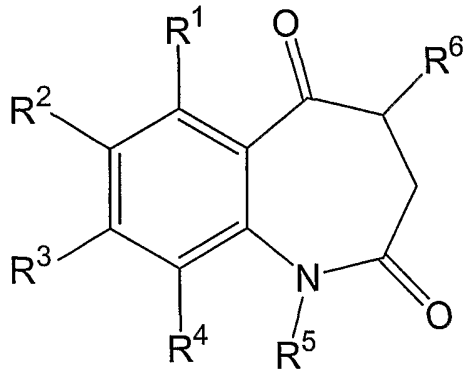
(6)

in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise Acetylchlorid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das gebildete gegebenenfalls substituierte Aminomethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel (7), worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^7 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



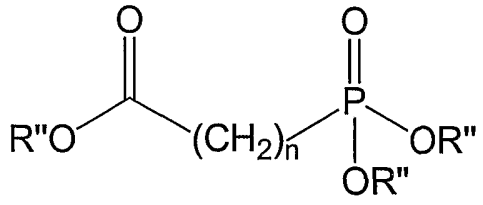
(7)

E) ein gegebenenfalls substituiertes 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel (8), worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 die vorstehend genannte Bedeutung haben und welches die Verbindungen der allgemeinen Formeln (5) und (7) zusammenfaßt,



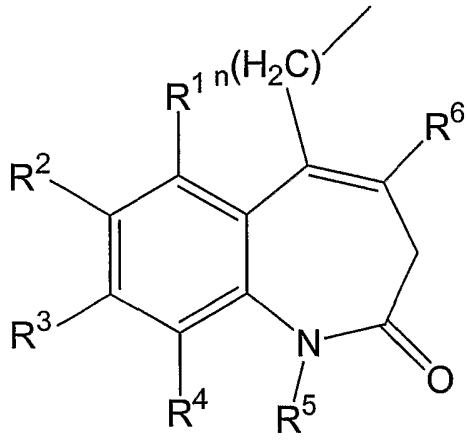
(8)

mit einem Phosphonoalkansäuretrialkylester der allgemeinen Formel (9), worin n die vorstehend genannte Bedeutung hat und R" für eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, steht,



(9)

in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kalium-tert-butanolat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls die gebildete Verbindung der Formel Y-COOR", worin R" die vorstehend genannte Bedeutung hat und Y für einen Rest der allgemeinen Formel Y steht, worin der freie Strich die Bindung zum Rest -COOR" symbolisiert und



Y

worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und n die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,

F) gegebenenfalls einen Ester der Formel Y-COOR" in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol/Wassergemisch, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls die gebildete

Carbonsäure der Formel Y-COOH, worin Y die vorstehend genannte Bedeutung hat, reinigt,

G) gegebenenfalls eine Carbonsäure der Formel Y-COOH oder einen Carbonsäureester der Formel Y-COOR", worin Y und R" die vorstehend genannte Bedeutung haben, derivatisiert, dadurch daß man

a) eine Carbonsäure oder einen Carbonsäureester der Formel Y-COOH oder Y-COOR" mit Hilfe von Reduktionsmitteln, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, zu dem entsprechenden Alkohol der Formel Y-CH_2-OH reduziert,

b) eine Carbonsäure oder einen Carbonsäureester der Formel Y-COOH oder Y-COOR" mit Hilfe von Reduktionsmitteln, vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Hexan, zu dem entsprechenden Aldehyd der Formel Y-CHO reduziert oder

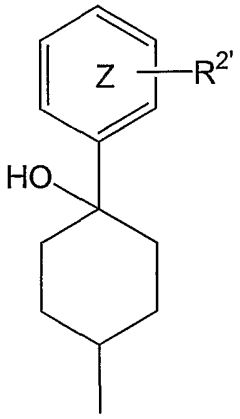
c) einen Alkohol der Formel Y-CH_2-OH gemäß a) mit einem Bromierungsmittel, vorzugsweise PBr_3 oder Ph_3PBr_2 (mit Ph für Phenylrest) zu dem entsprechenden Bromid der Formel Y-CH_2-Br umsetzt

und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

H) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel X^1-R^{IV}, worin X^1 die vorstehend genannte Bedeutung hat und R^{IV} für eine funktionelle Gruppe steht, herstellt, dadurch daß man

a) 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal, 4-Aminocyclohexan-1-onethylenketal oder 4-Oxocyclohexancarbonsäure mit Magnesium und einem bromierten oder chlorierten, gegebenenfalls substituierten Aromaten oder Heteroaromaten in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise trockenen Diethylether, bei erhöhter Temperatur zu dem entsprechenden Kupplungsprodukt umsetzt und anschließend gegebenenfalls das Ketal durch Umsetzung mit Salzsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, spaltet, aufarbeitet

und gegebenenfalls das Produkt der Formel X^{1a}=O, X^{1a}-$NHR^{1'}$ oder X^{1a}-CO_2H, worin X^{1a} für einen Rest der Formel X^{1a} steht und $R^{1'}$, $R^{2'}$ und Z die vorstehend genannte Bedeutung haben und der freie Strich die Bindung zum Rest =O, -$NHR^{1'}$ oder -CO_2H symbolisiert, reinigt,



X^{1a}

b) gegebenenfalls ein Keton der Formel X^{1a}=O in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, zu dem entsprechenden Alkohol der Formel X^{1a}-OH umsetzt, aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

c) gegebenenfalls ein Keton der Formel X^{1a}=O unter Stickstoff in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, zunächst mit Ammoniumtrifluoracetat und anschließend mit Eisessig und Natriumtriacetoxyborhydrid zu dem entsprechenden Amin der Formel X^{1a}-NH_2 umsetzt, aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

d) gegebenenfalls eine Carbonsäure der Formel X^{1a}-CO_2H durch Umsetzung mit Dicyclohexylcarbodiimid oder durch Überführen in das Carbonsäurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid aktiviert, mit Diazomethan in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ether, umsetzt und anschließend mit Wasser behandelt, aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt der Formel X^{1a}-CO-CH_2-OH reinigt,

e) gegebenenfalls die Hydroxygruppe in 4-Position des Cyclohexanringes in dem Rest X^{1a} in Wasserstoff, ein Halogen,

eine Ether-, Ester-, Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe umwandelt, dadurch daß man

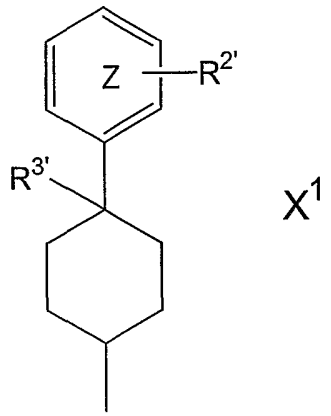
α) eine Verbindung aus einem der Schritte a)-d) zur Einführung einer Ethergruppe mit einer aliphatischen oder cycloaliphatischen Verbindung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylformamid oder in Gegenwart von Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid, oder mit einem Alkylierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise mit einer Diazoverbindung in Diethylether, oder mit einer Aryl- oder Heteroarylverbindung in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin umsetzt,

β) eine Verbindung aus einem der Schritte a)-d) zur Einführung eines Halogens mit einem Halogenierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise mit $POCl_3$ in Dimethylformamid, mit PPh_3/Cl_2, mit PPh_3/Br_2, mit Triphenylphosphin/n-Chlorsuccinimid oder mit $HCl/ZnCl_2$, umsetzt,

γ) eine Verbindung aus Schritt β) zur Einführung eines Wasserstoffs mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, vorzugsweise Palladium/Kohle, in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt,

δ) eine Verbindung aus Schritt β) zur Einführung eines aliphatischen oder cycloaliphatischen Restes oder einer Aryl- oder Heteroarylgruppe mit einer aliphatischen oder cycloaliphatischen Boronsäure bzw. einem Boronsäureester oder einer Aryl- oder Heteroarylbordihydroxid-Verbindung in Gegenwart von Palladium(II)acetat und Kaliumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch, umsetzt oder

ε) eine Verbindung aus einem der Schritte a)-d) zur Einführung einer Estergruppe mit einem Carbonsäurechlorid in Gegenwart eines geeigneten Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls die gebildete Verbindung der Formel X^1-R^{IV}, worin X^1 für die Formel X^1 steht



X^1

und R^{IV}, $R^{2'}$ und $R^{3'}$ die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,

l) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel X-R^{IV}, worin X die vorstehend genannte Bedeutung hat und R^{IV} für eine funktionelle Gruppe steht, derivatisiert, dadurch daß man

a) ein Keton der Formel X=O 1) mit Methoxymethyltriphenylphosphiniumchlorid unter Schutzgas in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylformamid, in Gegenwart von Natriumhydrid und anschließend mit Salzsäure oder 2) mit $Me_3S^+BF_4^-$ zu dem entsprechenden, um ein Kohlenstoffatom verlängerten Aldehyd X-CHO umsetzt,

b) einen Aldehyd der Formel X-CHO gemäß a) mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Ethanol/Wasser-Gemisch zu dem entsprechenden Alkohol X-CH_2-OH umsetzt,

c) einen Alkohol X-CH_2-OH gemäß b) oder der Formel X-OH mit einem Bromierungsmittel, vorzugsweise Triphenylphosphindibromid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril, zu dem entsprechenden Bromid der Formel X-CH_2-Br bzw. X-Br umsetzt,

d) ein Bromid der Formel X-CH_2-Br gemäß c) mit einem Phosphin der Formel PR^V_3, worin R^V für einen organischen Rest steht, vorzugsweise für einen Phenylrest, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, Ether, Tetrahydrofuran oder Aceton, unter Kühlung und Schutzgas zu dem entsprechenden Phosphoniumsalz $R^V_3P^+$-CHX^- umsetzt oder

e) ein Bromid der Formel X-CH_2-Br gemäß c) mit einem Phosphit der Formel $HP(O)(OR^{VI})_2$, worin R^{VI} für einen organischen Rest steht, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise 200°C, zu dem entsprechenden Phosphonat $(R^{VI}O)_2P(O)$-CH_2-X umsetzt

und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

J) eine Verbindung aus dem Schritt F) oder G), worin Y die vorstehend genannte Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel X^1-R^{IV} aus Schritt H) oder einer Verbindung X-R^{IV} aus Schritt I), worin X, X^1 und R^{IV} die vorstehend genannte Bedeutung haben, umsetzt, dadurch daß man

a) eine Carbonsäure der Formel Y-COOH mit einem Amin der Formel X-NH_2 in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxybenzotriazol und N-Methylmorphin, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Amidbrücke umsetzt,

b) eine Carbonsäure der Formel Y-COOH mit einem Alkohol der Formel X-OH in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels in einem geeigneten Lösungsmittel unter Ausbildung einer Esterbrücke umsetzt, vorzugsweise erfolgt die Umsetzung in Gegenwart von Methylimidazol und 1-(Mesitylen-2'-sulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazol in Tetrahydrofuran oder in Gegenwart

von Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxybenzotriazol und N-Methylmorphin in Dimethylformamid,

c) ein Bromid der Formel Y-CH_2-Br mit einer Verbindung der Formel X-$CO(CH_2)_p$-OH, worin p die vorstehend genannte Bedeutung hat, unter Schutzgas in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Brücke der Formel -$CO(CH_2)_p$-O-CH_2- umsetzt,

d) einen Alkohol der Formel Y-CH_2-OH mit einem Bromid der Formel X-Br unter Schutzgas in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Etherbrücke umsetzt,

e) ein Bromid der Formel Y-CH_2-Br mit einem Alkohol der Formel X-OH unter Schutzgas in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Etherbrücke umsetzt,

f) einen Aldehyd der Formel Y-CHO mit einem Amin der Formel X-$NHR^{1'}$ in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid und Natriumtriacetoxyborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und 1,2-Dichlorethan, unter Ausbildung einer Aminobrücke umsetzt,

g) einen Aldehyd der Formel Y-CHO mit einem Phosphoniumsalz $R^V{}_3P^+$-CHX^-, worin R^V die vorstehend genannte Bedeutung hat, unter Schutzgas in Gegenwart geeigneter Katalysatoren in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Natriummethanolat in einem Gemisch aus Hexan, Diethylether und/oder Diisopropylether oder in Gegenwart von Natriumhydrid, Kalium-tert-butylat oder einem Lithiumamid in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, unter Ausbildung einer -CH=CH-Brücke umsetzt oder

h) einen Aldehyd der Formel Y-CHO mit einem Phosphonat der Formel $(R^{VI}O)_2P(O)-CH_2-X$, worin R^{VI} die vorstehend genannte Bedeutung hat, unter Schutzgas in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, vorzugsweise Natriummethanolat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid, Kalium-tert-butylat oder einem Lithiumamid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, Dimethylsufoxid, Diethylether, Tetrahydrofuran, unter Ausbildung einer -CH=CH-Brücke umsetzt und

i) gegebenenfalls die -CH=CH-Brücke aus dem Schritt g) oder h) durch Wasserstoff, vorzugsweise bei Normaldruck oder erhöhtem Druck bis zu 100 bar, in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, vorzugsweise Übergangsmetallen oder Übergangsmetallverbindungen, vorzugsweise Palladium oder seine Salze, Rhodium oder seine Komplexe, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, Methanol oder Ethanol, bei einer Temperatur zwischen 20 und 100°C unter Ausbildung einer $-CH_2-CH_2-$Brücke hydriert

und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

K) gegebenenfalls die Doppelbindung im 7-Ring eines der Reaktionsprodukte aus dem Schritt J) durch Wasserstoff, vorzugsweise bei Normaldruck oder erhöhtem Druck bis zu 100 bar, in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, vorzugsweise Übergangsmetallen oder Übergangsmetallverbindungen, vorzugsweise Palladium oder seine Salze, Rhodium oder seine Komplexe, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, Methanol oder Ethanol, bei einer Temperatur zwischen 20 und 100°C hydriert und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt.

Die zum Einsatz kommenden Lösungsmittel und Umsetzungsbedingungen entsprechen den für diese Typen von Reaktionen üblichen Lösungsmitteln und Umsetzungsbedingungen.

Die verwendeten Ausgangsverbindungen zum Aufbau des Benzo[b]azepin-2-on-Gerüstes Bernsteinsäuredialkylester der allgemeinen Formel (2) und gegebenenfalls substituierte 2-Aminobenzoesäurealkylester der allgemeinen Formel (1) sind am Markt erhältlich.

Die Umsetzung von Bernsteinsäuredialkylester und 2-Aminobenzoesäurealkylestern zur Vorstufe des Benzo[b]azepin-2-on-Gerüstes ist dem Fachmann als Schotten-Baumann-Reaktion aus der Literatur bekannt. Die Reaktion, die zum Ringschluß führt, und die anschließend Umwandlung zum 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion ist aus H.B. MacPhillamy et al, Journal of the American Chemical Society, 80, 2172 (1958) und der darin zitierten Literatur bekannt. Die Umsetzung mit Aminomethylen-Verbindungen ist aus H. Böhme, K. Hartke, Chemische Berichte, 93, 1305 (1960) und G. Kinast, L.-F. Tietze, Angewandte Chemie, 88, 261 (1976) und der jeweils darin zitierten Literatur bekannt. Die Umsetzung mit Phosphonoalkansäuretrialkylestern ist in G. Drefahl, K. Ponsold; H. Schick, Chemische Berichte, 97, 2011 (1964) und der darin zitierten Literatur beschrieben.

Gegebenenfalls sind Derivatisierungsreaktionen erforderlich, die die funktionellen Gruppen zur Verknüpfung des Benzo[b]azepin-2-on-Gerüstes über die Brücke A mit dem Rest X einführen. Die Verseifung von Estern erfolgt nach den üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden. Die übrigen Umsetzungen sind aus der folgenden Literatur und der darin zitierten Literatur bekannt: die Reduktion von Carbonsäuren oder Carbonsäureestern zu Alkoholen aus O. Vogl, M. Pöhm, Monatsh. Chem. 83, 541 (1952); A.K. Saund, N.K. Mathur; Ind. J. Chem. 9, 936 (1971), die Reduktion von Carbonsäuren oder Carbonsäureestern zu Aldehyden aus A. Ito, R. Takahashi, Y. Baba; Chem. Pharm. Bull. 23, 3081 (1975); E. Winterfeld; Synthesis (1975), 617; H. Khatri, C.H. Stammer; J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1979), 79; D.H. Rich, E.T.O. Sun; J. Med. Chem. 23, 27 (1980), die Umsetzung von Alkoholen zu Bromiden aus J. Am Chem. Soc. 48, 1080 (1926); J. Chem. Soc., 636 (1943); Org. Synth. Coll., Vol. 2, 358 (1943); Liebigs Ann. Chem. 626, 26 (1959); J. Am. Chem. Soc. 86, 964 (1964); J. Am. Chem. Soc. 99, 1612 (1977).

Die Ausgangsverbindungen zur Synthese von Verbindungen mit dem Rest X^1, 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal, 4-Oxocyclohexancarbonsäure und 4-Aminocyclohexan-1-onethylenketal, sind bekannt. 1,4-Cyclohexandionmonoethylketal und 4-Oxocyclohexancarbonsäure sind am Markt erhältlich oder können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden gewonnen werden. 4-Aminocyclohexan-1-onethylenketal ist aus H.-J. Teuber, Liebigs Ann. Chem., 781 (1990) und M. Mimura, Chem. Pharm. Bull., 41, 1971 (1993) bekannt.

Die Umsetzungen zur Synthese von Verbindungen X^1-R^{IV} erfolgen nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden. Die Umsetzung eines Cyclohexanons mit einen chlorierten oder bromierten, gegebenenfalls substituierten Aromaten oder Heteroaromaten ist aus Chem. Ber. 68, 1068 (1935), An. Quim. 64, 607 (1968) und Indian J. Biochem. 5, 79 (1968) bekannt.

Gegebenenfalls erfolgt eine Veränderung oder ein Austausch der Hydroxygruppe in 4-Position des Cyclohexanringes im Rest X^1. Die Umsetzungen können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt werden und sind aus der folgenden Literatur und der darin zitierten Literatur bekannt: die Alkylierung der Hydroxygruppe aus R.M. Bowman et al, Journal of the Chemical Society (C), 2368 (967); C.G. Neville et al, Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. I, 259 (1991); F. Arnt et al, Chemische Berichte, 86, 951 (1953), Journal of Organic Chemistry, 52, 4665 (1987) und Tetrahedron 35, 2169 (1979), die Arylierung oder Heteroarylierung der Hydroxygruppe aus Journal of the American Chemical Society, 107, 3891 (1985), die Einführung eines Halogens aus Journal of the American Chemical Society, 76, 6073 (1954) und Journal of the American Chemical Society, 86, 964 (1964), Journal of the Chemical Society, 636 (1943), Journal of the American Chemical Society, 106, 3286 (1984), Journal of the Chemical Society, 2281 (1954) und Synthesis, 746 (1980), die Einführung eines Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylrestes aus A. Suzuki, Acc. Chem. Res., 15, 178 (1982); A. Suzuki, Pure Appl. Chem., 57, 1749 (1985); A Suzuki, Pure Appl. Chem., 63, 419 (1991), A. Suzuki, Pure Appl. Chem., 66, 213 (1994), die Umwandlung von Chloriden zu Alkanen aus Journal of Organic Chemistry, 23, 1938 (1958), die

Veresterung der Hydroxygruppe aus W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 788 (1970).

Verbindungen mit Resten, die unter die allgemeinen Reste X^2 – X^{18} fallen, sind aus der folgenden Literatur bekannt: X^2 und X^5 aus den deutschen Patentanmeldung P 3217639, X^4 aus D. Lednicer, J. Med. Chem., 15, 1235 (1972), X^3 und X^6 aus der deutschen Patentanmeldung P 19525137, X^7 und X^{10} - X^{14} aus E. Friderichs, T. Christoph, H. Buschmann; Analgesics and Antipyretics; in: J.E. Bailey (Ed.); Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 6. Edition, Wiley-VCH, Weinheim und A.F. Casy, R. T. Parfitt; Opioid Analgesics, Plenum Press, New York, X^8 aus Forsyth, J. Chem. Soc., 127, 1666 (1925) und P. A. Grieco, J. Org. Chem., 55, 2271 (1990), X^9 aus Shui, Synth. Commun., 27, 175 (1997), Balsamo, Chim. Ind. (Milan), 58, 519 (1976), Iselin, Helv. Chim. Acta, 37, 178 (1954), X^{16} aus den deutschen Patentanmeldungen P 101356366 und P 101356374, X^{17} aus S.-H. Zkao, Tetrahedron Letters, 37, 4463 (1996); M. Nishiyama, Tetrahedron Letters, 39, 617 (1998); Jain, J. Med. Chem., 10, 812 (1967), X^{18} aus der US-amerikanischen Patentanmeldung US 3041344 und van de Westeringh, J. Med. Chem., 7, 619 (1964). X^{15} ist als Metamizol in der Literatur bekannt und am Markt erhältlich.

Aus der Literatur sind Verbindungen X-OH, X-$NHR^{1'}$, X-$CO(CH_2)_pOH$ und X=O bekannt oder sie können aus bekannten, am Markt erhältlichen Verbindungen nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden oder nach Methoden, wie sie in der deutschen Patentanmeldung P100494811 beschrieben sind, hergestellt werden.

Gegebenenfalls sind Derivatisierungsreaktionen erforderlich, die die funktionellen Gruppen zur Verknüpfung des Restes X mit dem Benzo[b]azepin-2-on-Gerüst über die Brücke A einführen. Diese Umsetzungen können nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen und sind aus der folgenden Literatur und der darin zitierten Literatur bekannt: die Umsetzung von Ketonen zu um ein Kohlenstoff verlängerten Aldehyden aus der deutschen Patentanmeldung P 100494811; J. Nat. Prod. 44, 557 (1981) und Synth.

Commun. 12, 613 (1982), die Reduktion von Aldehyden zu Alkoholen aus der deutschen Patentanmeldung P 100494811 und Chem. Commun. 535 (1975), die Umsetzung von Alkoholen zu Bromiden aus J. Am Chem. Soc. 48, 1080 (1926); J. Chem. Soc., 636 (1943); Org. Synth. Coll., Vol. 2, 358 (1943); Liebigs Ann. Chem. 626, 26 (1959); J. Am. Chem. Soc. 86, 964 (1964); J. Am. Chem. Soc. 99, 1612 (1977), die Darstellung der Phosphonate und der Phosphoniumsalze ist aus M. Schlosser, Top. Stereochem. 5, 1 (1970); R. Broos, D. Tavernier, M. Anteunis, J. Chem. Educ. 55, 813 (1978); G. Wittig, Angew. Chem. 92, 671 (1980); H.J. Bestmann; Pure Appl. Chem. 52, 771 (1980) und L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, G. Klahre; Chem. Ber. 92, 2499 (1959); J. Gillois, G. Guillerm, M. Savignac, E. Stephan, L. Vo Quang, J. Chem. Educ. 57, 161 (1980); B.A. Arbusov; Pure Appl. Chem. 9, 307 (1964); A.K. Bhattacharya, G. Thyagarajan; Chem. Rev. 81, 415 (1981).

Die Verknüpfung des Restes X mit dem Benzo[b]azepin-2-on-Gerüst über die Brücke A kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen und ist aus der folgenden Literatur und der jeweils darin zitierten Literatur bekannt: die Umsetzung von Carbonsäuren mit Alkoholen oder Aminen in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid aus W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 788 (1970), die Umsetzung von Carbonsäuren mit Alkoholen in Gegenwart von 1-(Mesitylen-2'-sulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazol aus Tetrahedron 36, 3075 (1980), die Veretherung aus Tetrahedron 35, 2169 (1979), Tetrahedron Lett. (1973), 21; Synthesis, 434 (1974); J. Org. Chem. 52, 4665 (1987), die reduktive Aminierung aus Org. React. 3, 174 (1948); J. Am. Chem. Soc. 91, 3996 (1969); Org. Prep. Proced. Int. 11, 201 (1979); Org. Prep. Proced. Int. 17, 317 (1985), die Wittig- oder Wittig-Horner-Emmons-Reaktion aus G. Wittig, Angew. Chem. 92, 671 (1980); H.J. Bestmann; Pure Appl. Chem. 52, 771 (1980) und L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, G. Klahre; Chem. Ber., 92, 2499 (1959); J. Gillois, G. Guillerm, M. Savignac, E. Stephan, L. Vo Quang; J. Chem. Educ. 57, 161 (1980); B.A. Arbusov; Pure Appl. Chem. 9, 307 (1964); A.K. Bhattacharya, G. Thyagarajan; Chem. Rev. 81, 415 (1981) und die Hydrierung aus Synthesis (1978), 329; J. Org. Chem. 34, 3684 (1969); J. Am. Chem. Soc. 91, 2579 (1969).

Die entsprechenden Literaturbeschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäßen substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere sowie entsprechende Stereoisomere können sowohl in Form ihrer freien Basen als auch in Form entsprechender Salze isoliert werden.

Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II, ihrer Tautomere sowie entsprechender Stereoisomere können durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II, ihrer Tautomere sowie entsprechender Stereoisomere können ebenfalls bevorzugt durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II, ihrer Tautomere und entsprechender Stereoisomere als freie Basen mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in die entsprechenden Hydrochloride überführt werden.

Die freien Basen der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II, ihrer Tautomeren und entsprechender Stereoisomere können mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II, ihre Tautomere und jeweils entsprechende Stereoisomere können gegebenenfalls, ebenso wie die entsprechenden Säuren, die entsprechenden Basen oder Salze dieser Verbindungen, auch in Form ihrer Solvate, vorzugsweise ihrer Hydrate, erhalten werden.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und deren Tautomere nach dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren in Form von Stereoisomeren, vorzugsweise in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

Die erfindungsgemäßen substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II, deren Tautomere und entsprechende Stereoisomere sowie jeweils die entsprechenden Basen, Salze und Solvate sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Arzneimittel, die wenigstens eine erfindungsgemäße substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindung der allgemeinen Formel I oder II und/oder ein entsprechendes Tautomeres, gegebenenfalls in Form ihres Racemates, ihres reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in

Form ihrer Säure oder ihrer Basen oder in Form ihres Salzes, insbesondere des physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates sowie gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Selbstverständlich können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch Mischungen aus zwei oder mehr der vorstehend genannten erfindungsgemäßen Verbindungen aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäßen substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II oder deren Tautomere oder deren entsprechende Salze, Basen oder Solvate chiral sind, können sie – wie bereits aufgeführt - in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Enantiomeren, ihrer reinen Diastereomeren oder in Form eines Gemisches aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Stereoisomeren in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel vorliegen.

Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerzen, vorzugsweise von chronischen oder neuropathische Schmerzen, und zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Morbus Alzheimer, Morbus Huntington oder Morbus Parkinson, Schlaganfall, cerebralem Infarkt, cerebraler Ischämie, Hirnödem, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, vorzugsweise Hypoxie oder Anoxie, Epilepsie, Schizophrenie, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie, Tinnitus, Migräne, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Harninkontinenz, Juckreiz oder Diarrhoe oder zur Anxiolyse oder Anästhesie.

Die Verwendung wenigstens einer substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindung der allgemeinen Formel I oder II oder eines Tautomeren, gegebenenfalls in Form ihres Racemates, ihres reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines

physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, vorzugsweise von chronischen oder neuropathischen Schmerzen, und zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Morbus Alzheimer, Morbus Huntington oder Morbus Parkinson, Schlaganfall, cerebralem Infarkt, cerebraler Ischämie, Hirnödem, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, vorzugsweise Hypoxie oder Anoxie, Epilepsie, Schizophrenie, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie, Tinnitus, Migräne, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Harninkontinenz, Juckreiz oder Diarrhoe oder zur Anxiolyse oder Anästhesie ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

Neben wenigstens einer erfindungsgemäßen substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindung der allgemeinen Formel I oder II und/oder eines entsprechenden Tautomeren, gegebenenfalls in Form ihres Racemates, ihres reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel üblicherweise weitere physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln,

oberflächenaktiven Stoffen, Farbstoffen, Konservierungsstoffen, Sprengmitteln, Gleitmitteln, Schmiermitteln, Aromen und Bindemitteln.

Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II oder deren Tautomere, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate, in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen auch verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in A.R. Gennaro (Hrsg.), Remington`s Pharmaceutical Sciences, 17. Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen erfindungsgemäßen substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindung der allgemeinen Formel I oder II oder eines Tautomeren, gegebenenfalls in Form ihres Racemates, ihres reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes, oder in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, kann variieren und ist beispielsweise abhängig vom Gewicht oder Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0.005 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 0.05 bis 5 mg/kg Körpergewicht des Patienten wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung appliziert.

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.
Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse mit einem Gewicht von 25 bis 30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der getesteten Verbindungen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzählers wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhielten.

Die Verbindungen wurden in der Standarddosis von 10 mg/kg getestet. Die Hemmung der Writhingreaktionen durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \left[\frac{\text{Writhingreaktion behan. Tiere}}{\text{Writhingreaktion Kontrolle}} \times 100 \right]$$

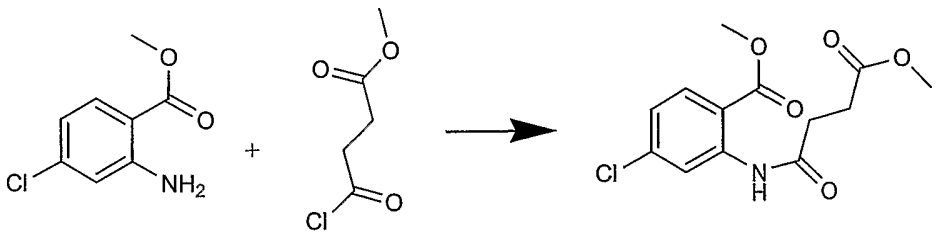
Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele

Die Ausbeuten der erfindungsgemäßen Beispielverbindungen wurden nicht optimiert.

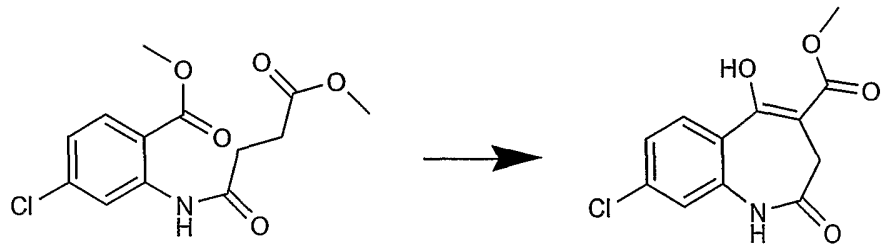
Beispiel 1:
Synthese von 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure

1. Schritt:



Die N-Acylierung von 2-Amino-4-chlorbenzoesäuremethylester mit Bernsteinsäuremethylesterchlorid in Pyridin lieferte N-(2-Carbomethoxy-5-chlorphenyl)bernsteinsäuremethylesteramid mit einer Ausbeute von 90 %. Der Schmelzpunkt der Verbindung lag bei 95-96°C.

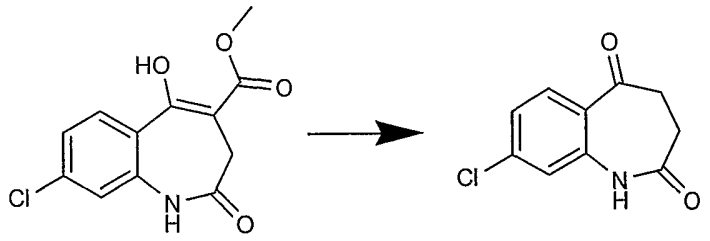
2. Schritt:



40 g (133 mmol) N-(2-Carbomethoxy-5-chlorphenyl)bernsteinsäuremethylesteramid wurden in THF in Gegenwart von Kalium-tert-butanolat innerhalb von 5h bei Raumtemperatur zu 8-Chlor-5-

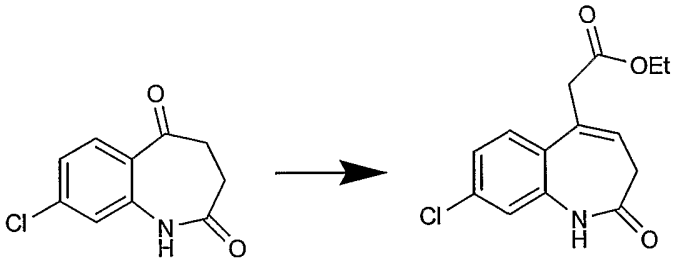
hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-4-carbonsäuremethylester umgesetzt. Die Ausbeute betrug 81%.

3. Schritt:



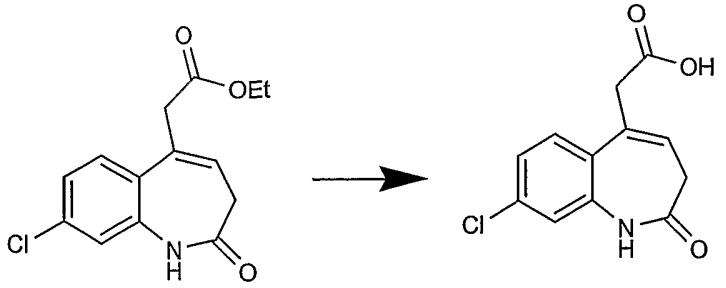
30.0 g (0,11 mol) 8-Chlor-5-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-4-carbonsäuremethylester wurden in DMSO/H_2O (9:1) für 6 h auf 150°C erhitzt. Die Ausbeute an 8-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion betrug 83%.

4. Schritt:



6.0 g (28.6 mmol) 8-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion wurden mit 7.7 g (34.3 mmol) Phosphonoessigsäuretriethylester und 3.85 g (34.34 mmol) Kalium-tert-butanolat in DMF 8h bei 65°C unter Argon umgesetzt. 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäureethylester fiel als gelbes Öl mit einer Ausbeute von 4.23 g (53%) an.

5. Schritt:



4.23 g (15 mmol) 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäureethylester wurde mit 5%-iger wäßriger KOH innerhalb von 4h bei Raumtemperatur verseift. Nach dem Ansäuern der Lösung fiel 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure als hellgelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wurde abgetrennt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 2.27 g (60%).

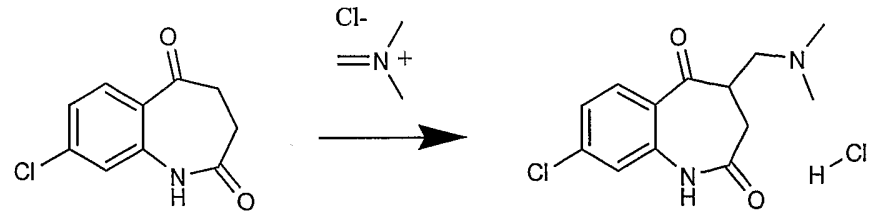
Beispiel 2:

Synthese von 2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure

Die Darstellung der Verbindung erfolgte analog zu **Beispiel 1** mit 2-(N-Methylamino)-4-chlorbenzoesäuremethylester als Edukt.

Beispiel 3:

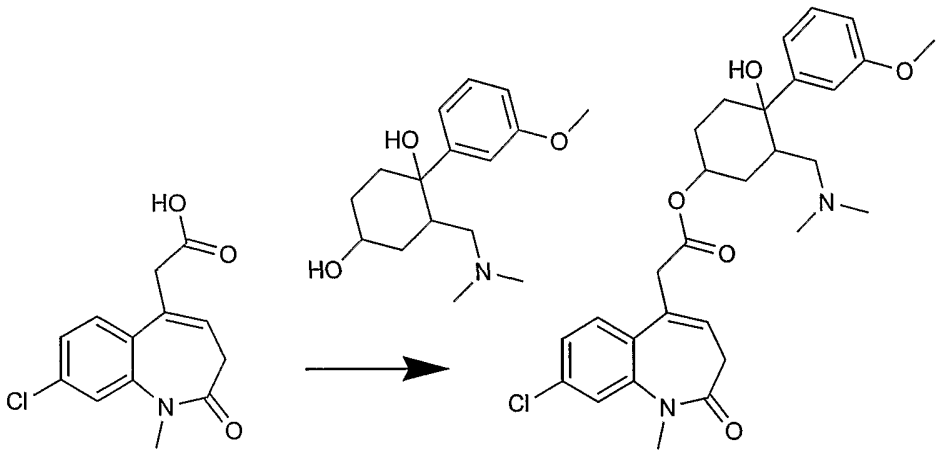
Synthese von 8-Chlor-4-(N,N-dimethylaminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion-Hydrochlorid



8-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion wurde mit N,N-Dimethylaminomethylen-Hydrochlorid in Acetonitril unter Säurekatalyse mit Acetylchlorid 5h bei 20°C umgesetzt. Die Ausbeute an 8-Chloro-4-(N,N-dimethylaminomethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion-Hydrochlorid betrug 85%. Die Verbindung fiel als gelbe, feinkristalline Substanz an.

Beispiel 4:

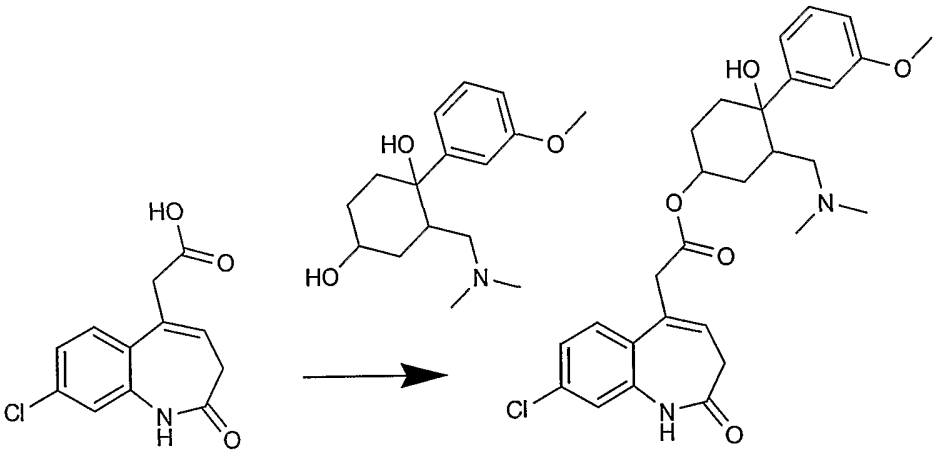
Synthese von 2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]ester



2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-O-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetat wurde durch Veresterung von 352 mg (1.32 mmol) 2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure mit 370 mg (1.32 mmol) 2-(N,N-Dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexan-1,4-diol in Anwesenheit von 82 mg (1.0 mmol) 1-Methylimidazol und 340 mg (1.32 mmol) 1-(Mesitylen-2'-sulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazol in Methylenchlorid innerhalb von 48 h bei 20°C gewonnen. Das Reaktionsprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Chloroform/Methanol, 95:5) gereinigt. Das Produkt wurde als eine farblose Substanz mit einer Ausbeute von 378 mg (54%) erhalten.

Beispiel 5:

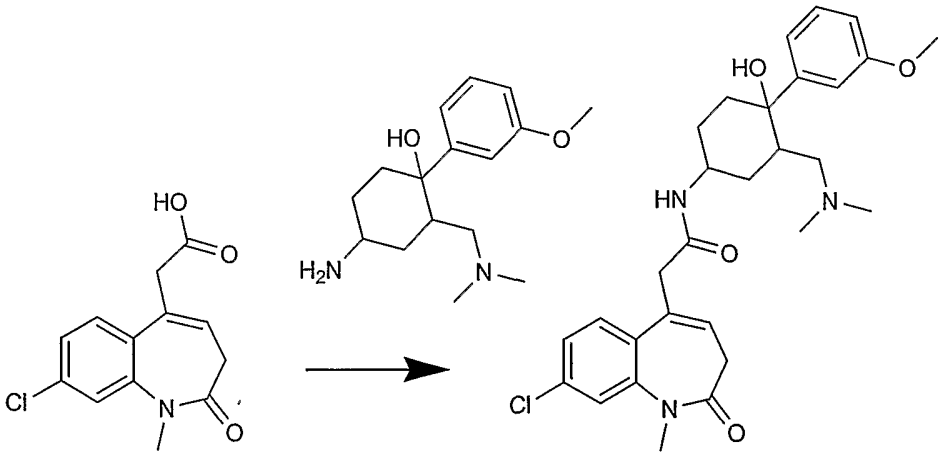
Synthese von 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]ester



2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-O-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetat wurde analog zu **Beispiel 4** aus 2-(N,N-Dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexan-1,4-diol und 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure dargestellt. Die Ausbeute betrug 503 mg (65%). Die Verbindung hatte einen Schmelzpunkt von 105-110°C.

Beispiel 6:

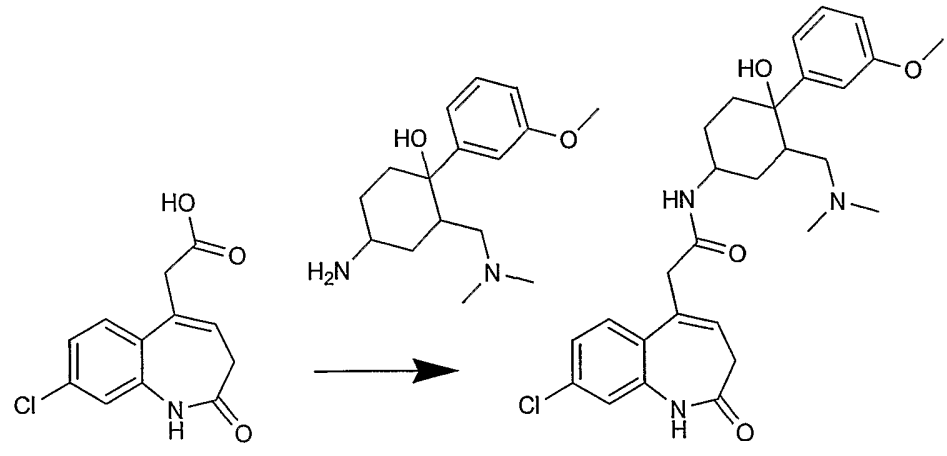
Synthese von 2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid



314 mg (1.13 mmol) 4-Amino-2-(N,N-dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl)-cyclohexan-1-ol und 300 mg (1.13 mmol) 2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure wurden in 15 ml DMF in Gegenwart von 443 mg (2.14 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, 217 ml (2.14 mmol) N-Methylmorpholin und 290 mg (2.14 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol zum Amid umgesetzt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/Methanol/Essigsäure, 60:38:2). Die Ausbeute betrug 443 mg (75%).

Beispiel 7:

Synthese von 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid



2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid wurde analog zu **Beispiel 6** aus 4-Amino-2-(N,N-dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexan-1-ol und 2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure hergestellt. Die Ausbeute betrug 40%. Das Amid hatte einen Schmelzpunkt von 205-210°C.

Pharmakologische Untersuchungen

Analgesieprüfung im Writhing-Test an der Maus:

Die vertiefte Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde nach obenstehend beschriebenen Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus durchgeführt.

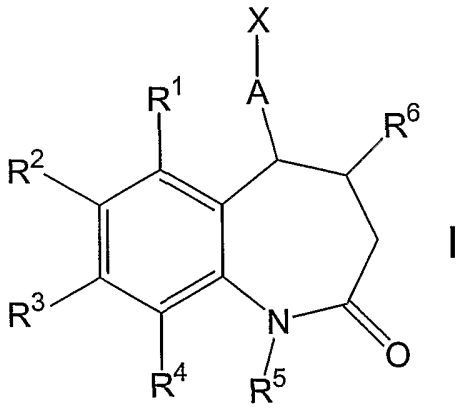
Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine analgetische Wirkung. Die Ergebnisse ausgewählter Writhing-Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1:

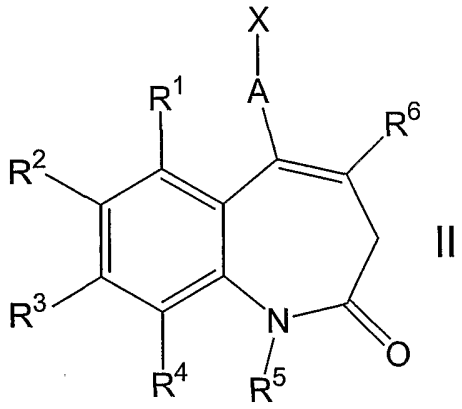
Beispiel Nr.	% Hemmung der Writhing Reaktionen 10 mg/kg i.v.
4	39
5	63
6	25

Patentansprüche

1. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II und jeweils deren Tautomere,



I



II

worin

R^1, R^2, R^3 und R^4, gleich oder verschieden, für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest oder einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, wobei jeder der vorstehend genannten Reste gegebenenfalls über eine Etherbrücke gebunden sein kann, oder Wasserstoff, ein Halogen oder eine Hydroxygruppe stehen,

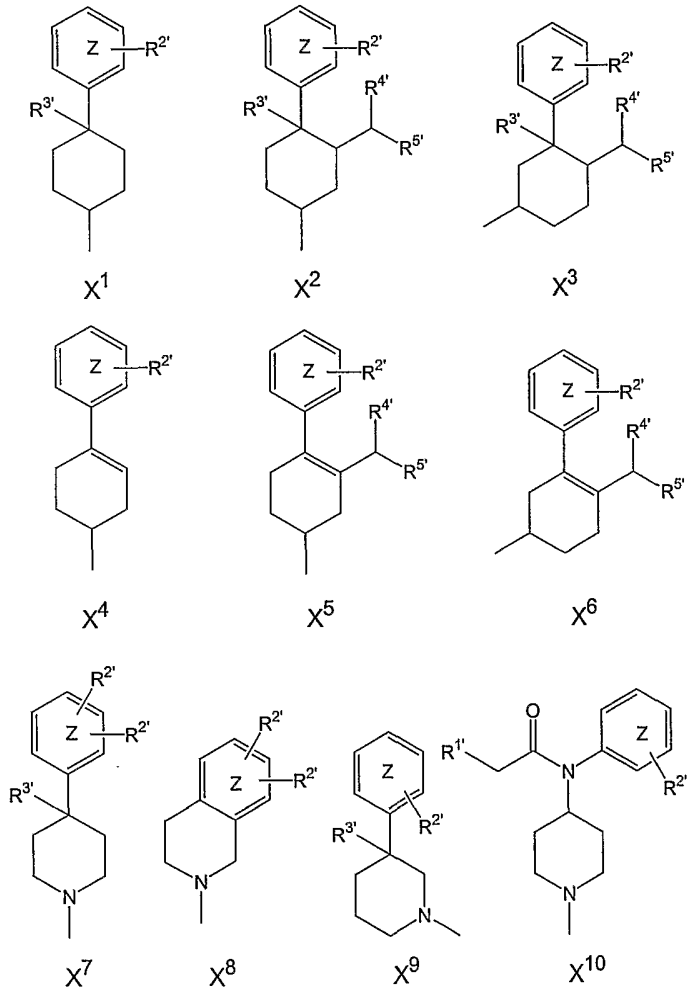
R^5 für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest, einen Aryl- oder einen Heteroarylrest steht,

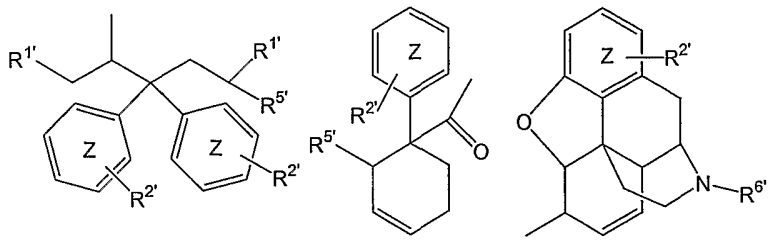
R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-NR^7{}_2$ steht, wobei die beiden Reste gleich oder verschieden sind und die nachstehende Bedeutung haben oder gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen 3-8-gliedrigen Ring bilden können,

R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-6}-Rest oder einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-6}-Rest steht,

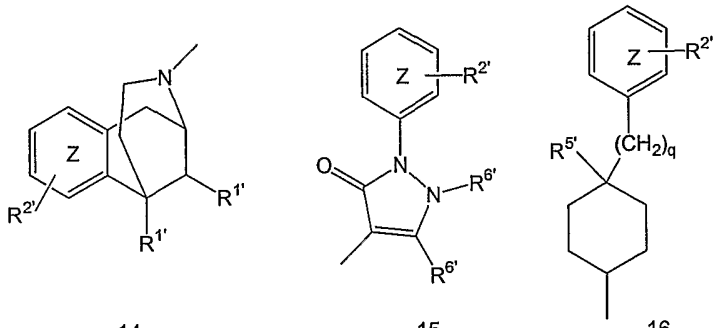
A für eine Brücke mit einer der folgenden Formeln steht: $-(CH_2)_{n+2}-$, $-(CH_2)_n-CH=CH-$, $-(CH_2)_nCOO-$, $-(CH_2)_nCONH-$, $-(CH_2)_{n+1}O(CH_2)_pCO-$, $-(CH_2)_{n+1}O-$, $-(CH_2)_{n+1}NR^{1'}-$ steht, worin n für 0,1,2 oder 3 und p für 0 oder 1 steht, $R^{1'}$ die nachstehend angegebene Bedeutung hat und die Bindung zum Rest X immer zuletzt genannt ist und wobei die Bindung der Reste X^{17} und X^{18} nur über die drei zuerst genannten Brücken möglich ist,

und X für einen der folgenden Reste der allgemeinen Formeln X^1 bis X^{18} steht, worin der freie Strich die Bindung zur Brücke A symbolisiert und

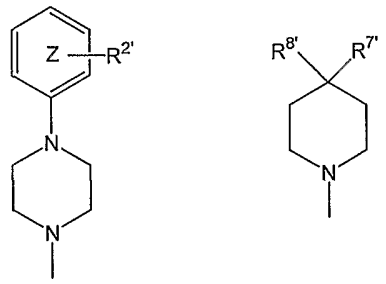




X^{11} X^{12} X^{13}



X^{14} X^{15} X^{16}



X^{17} X^{18}

worin

$R^{1'}$ für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest, einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht,

$R^{2'}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}- Rest, einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest oder einen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei alle vorstehend genannten Reste gegebenenfalls über eine Ether-, Thioether- oder SO_2-Brücke gebunden sein können, oder Wasserstoff, ein Halogen, eine Hydroxy-, Thiol-, Cyano- oder Nitrogruppe oder eine

Gruppe der Formel $-NR^{1'}_2$ steht, wobei die beiden Reste $R^{1'}$ gleich oder verschieden sind und die vorstehend angegebene Bedeutung haben,

$R^{3'}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest , einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest, wobei alle vorstehend genannten Reste gegebenenfalls über eine Ether- oder eine Esterbrücke gebunden sein können, Wasserstoff, ein Halogen, eine Hydroxygruppe steht,

$R^{4'}$ für Wasserstoff, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht, wobei der Aryl- oder Heteroarylrest mindestens einen Substituenten $R^{2'}$ mit der vorstehenden Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff aufweisen kann,

$R^{5'}$ für einen Rest der Formel $-NR^{6'}_2$ steht, wobei die beiden Reste $R^{6'}$ gleich oder verschieden sein können und die nachstehende Bedeutung haben oder gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen 3-7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls mindestens einen Sauerstoff und/oder mindestens einen weiteren Stickstoff als Ringatom enthalten kann, wobei der Stickstoff einen Substituenten $R^{10'}$ mit der nachstehenden Bedeutung aufweisen kann,

$R^{6'}$ für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-6}-Rest , einen gesättigten oder ungesättigten cycloaliphatischen C_{3-7}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht,

$R^{7'}$ für einen Cyano-, Amid- oder Carbonsäure-Rest steht,

$R^{8'}$ für einen Rest der Formel $-NR^{9'}_2$ steht, wobei die beiden Reste $R^{9'}$ gleich oder verschieden sein können und die nachstehende Bedeutung haben oder gemeinsam mit dem sie verbindenden Stickstoffatom als Ringglied einen 3-7-gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls

mindestens einen Sauerstoff und/oder mindestens einen weiteren Stickstoff als Ringatom enthalten kann,

$R^{9'}$ für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten aliphatischen C_{1-10}-Rest steht,

$R^{10'}$ für Wasserstoff, einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-10}-Rest, einen Aryl- oder Heteroarylrest steht und

Z für mindestens einen gegebenenfalls vorhandenen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatom steht,

sowie q für 0,1,2 oder 3 steht,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

2. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 und R^3, gleich oder verschieden, für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest oder ein Halogen und R^1 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-NR^7{}_2$ stehen, worin R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der

Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

3. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 und R^3 jeweils für eine Methylgruppe oder ein Chlor und R^1 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(CH_3)_2$ stehen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

4. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest oder ein Halogen und R^1, R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(R^7)_2$ stehen, worin R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch

verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

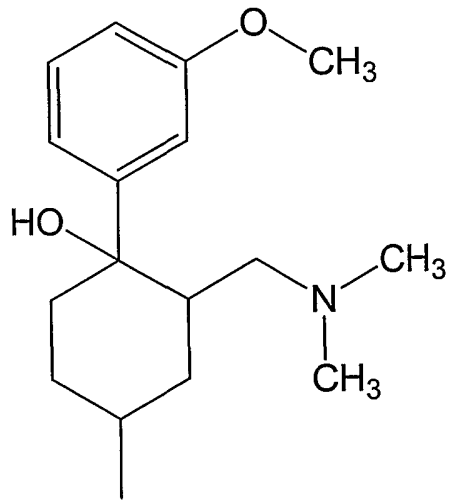
5. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 für eine Methylgruppe oder ein Chlor und R^1, R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(CH_3)_2$ stehen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

6. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^3, gleich oder verschieden, für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest oder ein Halogen und R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-NR^7_2$ stehen, worin R^7 für einen linearen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen C_{1-3}-Rest steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

7. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^3 jeweils für eine Methylgruppe oder ein Chlor und R^2 und R^4 jeweils für Wasserstoff, R^5 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe und R^6 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel $-CH_2-N(CH_3)_2$ stehen, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

8. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, daß A für eine Brücke der Formeln $-CH_2-COO-$ oder $-CH_2-CONH-$ steht, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

9. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und jeweils deren Tautomeren gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß X für einen Rest der folgenden Formel steht:



gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

10. Substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen und deren Tautomeren gemäß Anspruch 1:

2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)-cyclohexyl]ester,

2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)essigsäure-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]ester,

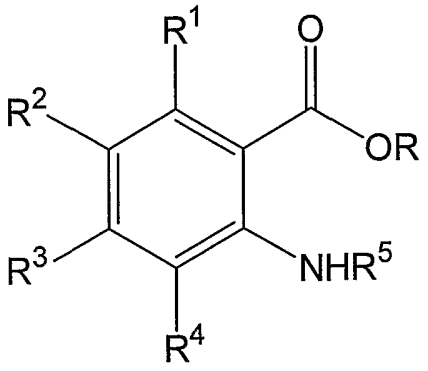
2'-(8-Chlor-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]acetamid,

2'-(8-Chlor-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-5-yl)-N-[3"-(N,N-dimethylaminomethyl)-4"-hydroxy-4"-(m-methoxyphenyl)-cyclohexyl]acetamid

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diasteromeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis oder jeweils in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

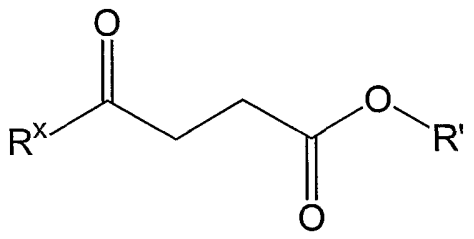
11. Verfahren zur Herstellung von substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindungen, deren Tautomeren sowie entsprechenden Stereoisomeren gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß man

A) einen gegebenenfalls substituierten 2-Aminobenzoealkylester der allgemeinen Formel (1), worin R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 dieselbe Bedeutung wie in einem der Ansprüche 1-7 haben und R für eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, steht,



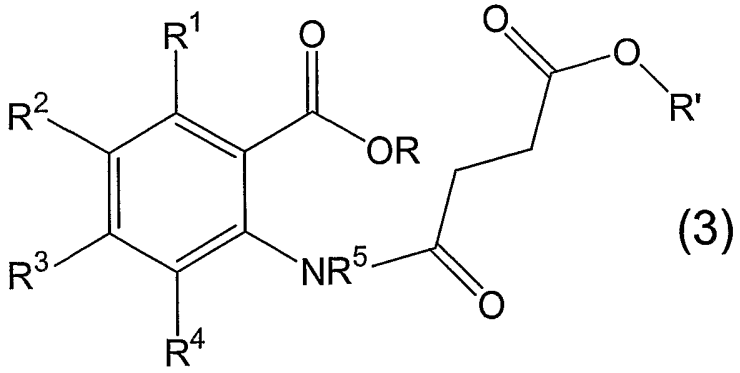
(1)

mit Bernsteinsäuredialkylester der allgemeinen Formel (2), worin R' für eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, und R^x für ein Chlor oder eine Alkoxygruppe, vorzugsweise eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, steht,



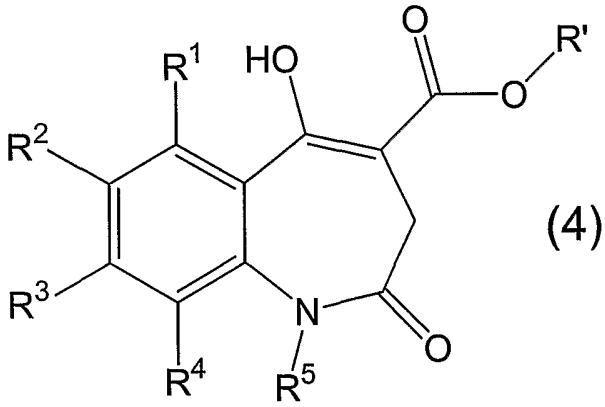
(2)

unter geeigneten Reaktionsbedingungen, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Pyridin, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das gebildete gegebenenfalls substituierte N-(2-Carbalkoxyphenyl)bernsteinsäurealkylesteramid der allgemeinen Formel (3), worin R, R', R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



(3)

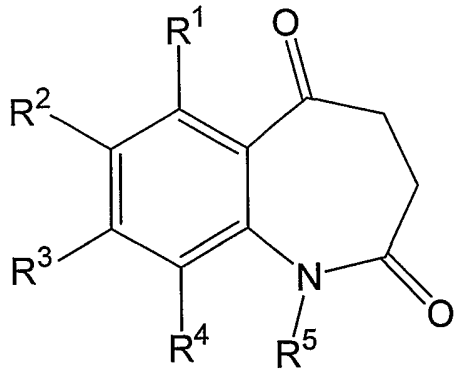
B) ein gegebenenfalls substituiertes N-(2-Carboalkoxyphenyl)bernsteinsäurealkylesteramid der allgemeinen Formel (3) in Gegenwart von Kalium-tert-butanolat in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls den gebildeten gegebenenfalls substituierten 5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-4-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel (4), worin R', R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



(4)

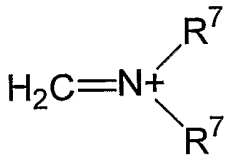
C) einen gegebenenfalls substituierten 5-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[b]azepin-4-carbonsäurealkylester der allgemeinen Formel (4) in einem Dimethylsulfoxid/Wassergemisch bei erhöhter Temperatur umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das gebildete gegebenenfalls substituierte 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel

(5), worin R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



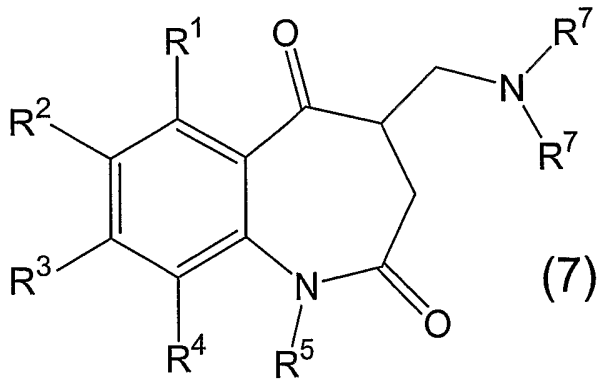
(5)

D) gegebenenfalls ein gegebenenfalls substituiertes 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel (5) mit einem substituierten Aminomethylen-Hydrochlorid der allgemeinen Formel (6), worin der Rest R^7 die in Anspruch 1 genannte Bedeutung hat,



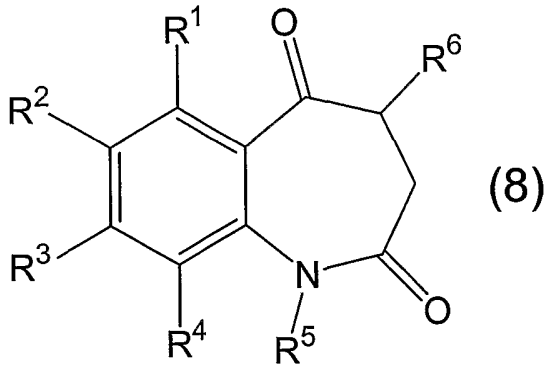
(6)

in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise Acetylchlorid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das gebildete gegebenenfalls substituierte Aminomethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel (7), worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^7 die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,



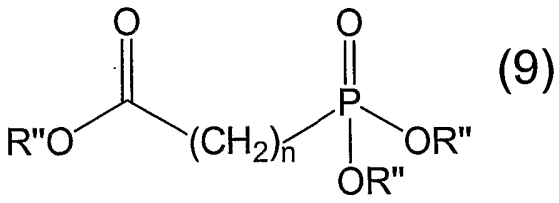
(7)

E) ein gegebenenfalls substituiertes 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-2,5-dion der allgemeinen Formel (8), worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^6 dieselbe Bedeutung wie in einem der Ansprüche 1-7 haben und die die Verbindungen der allgemeinen Formeln (5) und (7) zusammenfaßt,



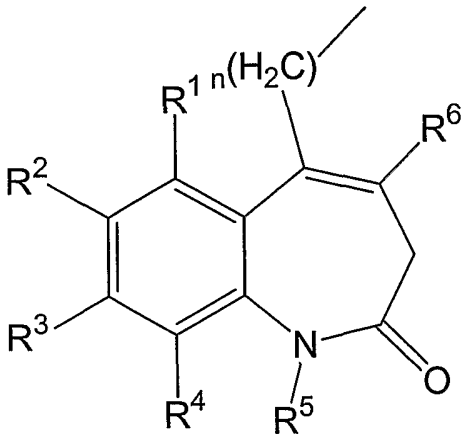
(8)

mit einem Phosphonoalkansäuretrialkylester der allgemeinen Formel (9), worin n dieselbe Bedeutung wie in Anspruch 1 hat und R" für eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, steht,



(9)

in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Kalium-tert-butanolat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls die gebildete Verbindung der Formel Y-COOR", worin R" die vorstehend genannte Bedeutung hat und Y für einen Rest der allgemeinen Formel Y steht, worin der freie Strich die Bindung zum Rest -COOR" symbolisiert und



Y

worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 und n die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,

F) gegebenenfalls einen Ester der Formel Y-COOR" in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Alkohol/Wassergemisch, umsetzt und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls die gebildete Carbonsäure der Formel Y-COOH, worin Y die vorstehend genannte Bedeutung hat, reinigt,

G) gegebenenfalls eine Carbonsäure der Formel Y-COOH oder einen Carbonsäureester der Formeln Y-COOR", worin Y und R" die vorstehend genannte Bedeutung haben, derivatisiert, dadurch daß man

a) eine Carbonsäure oder einen Carbonsäureester der Formel Y-COOH oder Y-COOR" mit Hilfe von Reduktionsmitteln, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, zu dem entsprechenden Alkohol der Formel Y-CH_2-OH reduziert,

b) eine Carbonsäure oder einen Carbonsäureester der Formel Y-COOH oder Y-COOR" mit Hilfe von Reduktionsmitteln, vorzugsweise Diisobutylaluminiumhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Hexan, zu dem entsprechenden Aldehyd der Formel Y-CHO reduziert oder

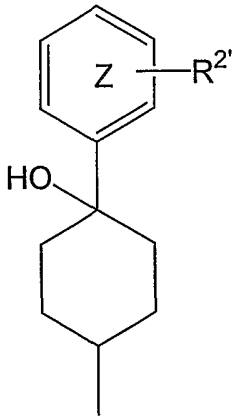
c) einen Alkohol der Formel Y-CH_2-OH gemäß a) mit einem Bromierungsmittel, vorzugsweise PBr_3 oder Ph_3PBr_2, zu dem entsprechenden Bromid der Formel Y-CH_2-Br umsetzt

und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

H) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel X^1-R^{IV}, worin X^1 die vorstehend genannte Bedeutung hat und R^{IV} für eine funktionelle Gruppe steht, herstellt, dadurch daß man

a) 1,4-Cyclohexandionmonoethylenketal, 4-Aminocyclohexan-1-onethylenketal oder 4-Oxocyclohexancarbonsäure mit Magnesium und einem bromierten oder chlorierten, gegebenenfalls substituierten Aromaten oder Heteroaromaten in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise trockenen Diethylether, bei erhöhter Temperatur zu dem entsprechenden Kupplungsprodukt umsetzt und anschließend gegebenenfalls das Ketal durch Umsetzung mit Salzsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, spaltet, aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt der Formel X^{1a}=O, X^{1a}-$NHR^{1'}$ oder X^{1a}-CO_2H, worin X^{1a} für einen Rest der Formel X^{1a} steht und $R^{1'}$, $R^{2'}$ und Z die vorstehend genannte Bedeutung haben und der freie Strich die

Bindung zum Rest =O, -NHR$^{1'}$ oder -CO_2H symbolisiert, reinigt,



X^{1a}

b) gegebenenfalls ein Keton der Formel X^{1a}=O in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, zu dem entsprechenden Alkohol der Formel X^{1a}-OH umsetzt, aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

c) gegebenenfalls ein Keton der Formel X^{1a}=O unter Stickstoff in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, zunächst mit Ammoniumtrifluoracetat und anschließend mit Eisessig und Natriumtriacetoxyborhydrid zu dem entsprechenden Amin der Formel X^{1a}-NH_2 umsetzt, aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

d) gegebenenfalls eine Carbonsäure der Formel X^{1a}-CO_2H durch Umsetzung mit Dicyclohexylcarbodiimid oder durch Überführen in das Carbonsäurechlorid oder ein gemischtes Anhydrid aktiviert, mit Diazomethan in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Ether, umsetzt und anschließend mit Wasser behandelt, aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt der Formel X^{1a}-CO-CH_2-OH reinigt,

e) gegebenenfalls die Hydroxygruppe in 4-Position des Cyclohexanringes in dem Rest X^{1a} in Wasserstoff, ein Halogen, eine Ether-, Ester-, Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe umwandelt, dadurch daß man

α) eine Verbindung aus einem der Schritte a)-d) zur Einführung einer Ethergruppe mit einer aliphatischen oder cycloaliphatischen Verbindung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylformamid oder in Gegenwart von Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid, oder mit einem Alkylierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise mit einer Diazoverbindung in Diethylether, oder mit einer Aryl- oder Heteroarylverbindung in Gegenwart von Diethylazodicarboxylat und Triphenylphosphin umsetzt,

β) eine Verbindung aus einem der Schritte a)-d) zur Einführung eines Halogens mit einem Halogenierungsmittel in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise mit $POCl_3$ in Dimethylformamid, mit PPh_3/Cl_2, mit PPh_3/Br_2, mit Triphenylphosphin/n-Chlorsuccinimid oder mit $HCl/ZnCl_2$, umsetzt,

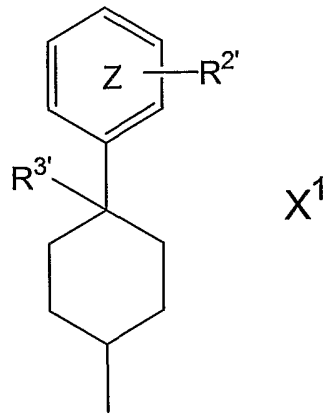
γ) eine Verbindung aus Schritt β) zur Einführung eines Wasserstoffs mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, vorzugsweise Palladium/Kohle, in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt,

δ) eine Verbindung aus Schritt β) zur Einführung eines aliphatischen oder cycloaliphatischen Restes oder einer Aryl- oder Heteroarylgruppe mit einer aliphatischen oder cycloaliphatischen Boronsäure bzw. einem Boronsäureester oder einer Aryl- oder Heteroarylbordihydroxid-Verbindung in Gegenwart von Palladium(II)acetat und Kaliumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Dimethylformamid/Wasser-Gemisch, umsetzt oder

ε) eine Verbindung aus einem der Schritte a)-d) zur Einführung einer Estergruppe mit einem

Carbonsäurechlorid in Gegenwart eines geeigneten Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt

und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls die gebildete Verbindung der Formel X^1-R^{IV}, worin X^1 für die Formel X^1 steht



und R^{IV}, $R^{2'}$ und $R^{3'}$ die vorstehend genannte Bedeutung haben, reinigt,

I) gegebenenfalls eine Verbindung der Formel X-R^{IV}, worin X die vorstehend genannte Bedeutung hat und R^{IV} für eine funktionelle Gruppe steht, derivatisiert, dadurch daß man

a) ein Keton der Formel X=O 1) mit Methoxymethyltriphenylphosphiniumchlorid unter Schutzgas in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylformamid, in Gegenwart von Natriumhydrid und anschließend mit Salzsäure oder 2) mit $Me_3S^+BF_4^-$ zu dem entsprechenden, um ein Kohlenstoffatom verlängerten Aldehyd X-CHO umsetzt,

b) einen Aldehyd der Formel X-CHO gemäß a) mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Ethanol/Wasser-Gemisch zu dem entsprechenden Alkohol X-CH_2-OH umsetzt,

c) einen Alkohol X-CH_2-OH gemäß b) oder der Formel X-OH mit einem Bromierungsmittel, vorzugsweise Triphenylphosphindibromid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Acetonitril, zu dem entsprechenden Bromid der Formel X-CH_2-Br bzw. X-Br umsetzt,

d) ein Bromid der Formel X-CH_2-Br gemäß c) mit einem Phosphin der Formel PR^V_3, worin R^V für einen organischen Rest steht, vorzugsweise für einen Phenylrest, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, Ether, Tetrahydrofuran oder Aceton, unter Kühlung und Schutzgas zu dem entsprechenden Phosphoniumsalz $R^V_3P^+$-CHX^- umsetzt oder

e) ein Bromid der Formel X-CH_2-Br gemäß c) mit einem Phosphit der Formel $HP(O)(OR^{VI})_2$, worin R^{VI} für einen organischen Rest steht, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise 200°C, zu dem entsprechenden Phosphonat $(R^{VI}O)_2P(O)$-CH_2-X umsetzt

und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

J) eine Verbindung aus dem Schritt F) oder G), worin Y die vorstehend genannte Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel X^1-R^{IV} aus Schritt H) oder einer Verbindung X-R^{IV} aus Schritt I), worin X, X^1 und R^{IV} die vorstehend genannte Bedeutung haben, umsetzt, dadurch daß man

a) eine Carbonsäure der Formel Y-COOH mit einem Amin der Formel X-NH_2 in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxybenzotriazol und N-Methylmorphin, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Amidbrücke umsetzt,

b) eine Carbonsäure der Formel Y-COOH mit einem Alkohol der Formel X-OH in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels in einem geeigneten Lösungsmittel unter Ausbildung einer Esterbrücke umsetzt, vorzugsweise erfolgt die Umsetzung in Gegenwart von Methylimidazol und 1-(Mesitylen-2'-sulfonyl)-3-nitro-1,2,4-triazol in Tetrahydrofuran oder in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid, 1-Hydroxybenzotriazol und N-Methylmorphin in Dimethylformamid,

c) ein Bromid der Formel Y-CH_2-Br mit einer Verbindung der Formel X-$CO(CH_2)_p$-OH, worin p die vorstehend genannte Bedeutung hat, unter Schutzgas in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Brücke der Formel -$CO(CH_2)_p$-O-CH_2- umsetzt,

d) einen Alkohol der Formel Y-CH_2-OH mit einem Bromid der Formel X-Br unter Schutzgas in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Etherbrücke umsetzt,

e) ein Bromid der Formel Y-CH_2-Br mit einem Alkohol der Formel X-OH unter Schutzgas in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, unter Ausbildung einer Etherbrücke umsetzt,

f) einen Aldehyd der Formel Y-CHO mit einem Amin der Formel X-$NHR^{1'}$ in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid und Natriumtriacetoxyborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem Gemisch aus

Tetrahydrofuran und 1,2-Dichlorethan, unter Ausbildung einer Aminobrücke umsetzt,

g) einen Aldehyd der Formel Y-CHO mit einem Phosphoniumsalz R''_3P^+-CHX^-, worin R'' die vorstehend genannte Bedeutung hat, unter Schutzgas in Gegenwart geeigneter Katalysatoren in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart von Natriummethanolat in einem Gemisch aus Hexan, Diethylether und/oder Diisopropylether oder in Gegenwart von Natriumhydrid, Kalium-tert-butylat oder einem Lithiumamid in Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, unter Ausbildung einer -CH=CH-Brücke umsetzt oder

h) einen Aldehyd der Formel Y-CHO mit einem Phosphonat der Formel $(R'''O)_2P(O)$-CH_2-X, worin R''' die vorstehend genannte Bedeutung hat, unter Schutzgas in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, vorzugsweise Natriummethanolat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid, Kalium-tert-butylat oder einem Lithiumamid, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, Dimethylsufoxid, Diethylether, Tetrahydrofuran, unter Ausbildung einer -CH=CH-Brücke umsetzt und

i) gegebenenfalls die -CH=CH-Brücke aus dem Schritt g) oder h) durch Wasserstoff, vorzugsweise bei Normaldruck oder erhöhtem Druck bis zu 100 bar, in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, vorzugsweise Übergangsmetallen oder Übergangsmetallverbindungen, vorzugsweise Palladium oder seine Salze, Rhodium oder seine Komplexe, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, Methanol oder Ethanol, bei einer Temperatur zwischen 20 und 100°C unter Ausbildung einer $-CH_2-CH_2$-Brücke hydriert

und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt,

K) gegebenenfalls die Doppelbindung im 7-Ring eines der Reaktionsprodukte aus dem Schritt I) durch Wasserstoff, vorzugsweise bei Normaldruck oder erhöhtem Druck bis zu 100 bar, in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, vorzugsweise Übergangsmetallen oder Übergangsmetallverbindungen, vorzugsweise Palladium oder seine Salze, Rhodium oder seine Komplexe, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, Methanol oder Ethanol, bei einer Temperatur zwischen 20 und 100°C hydriert und anschließend aufarbeitet und gegebenenfalls das Produkt reinigt.

12. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine substituierte Benzo[b]azepin-2-on-Verbindung oder ein entsprechendes Tautomeres, gegebenenfalls in Form ihres Racemates, ihres reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes oder jeweils in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, gemäß einem der Ansprüche 1-10 und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

13. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Bekämpfung von Schmerz.

14. Arzneimittel gemäß Anspruch13 zur Bekämpfung von chronischem Schmerz.

15. Arzneimittel gemäß Anspruch13 zur Bekämpfung von neuropathischem Schmerz.

16. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington.

17. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfall.

18. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von cerebraler Ischämie.

19. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von cerebralem Infarkt.

20. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Hirnödem.

21. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, vorzugsweise der Hypoxie oder Anoxie.

22. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Epilepsie.

23. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Schizophrenie.

24. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel.

25. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von AIDS-Demenz.

26. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe des Tourette-Syndroms.

27. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Encephalomyelitis.

28. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von perinataler Asphyxie.

29. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Tinnitus.

30. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Migräne.

31. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen.

32. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Depressionen.

33. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von seelischen Erkrankungen.

34. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Harninkontinenz.

35. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Juckreiz.

36. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Behandlung oder Prophylaxe von Diarrhoe.

37. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Anxiolyse.

38. Arzneimittel gemäß Anspruch 12 zur Anästhesie.

39. Verwendung wenigstens einer substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindung oder ihres Tautomeren, gegebenenfalls in Form ihres Racemates, ihres reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes oder jeweils in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, gemäß einem der Ansprüche 1-10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerz, vorzugsweise chronischem oder neuropathischem Schmerz.

40. Verwendung wenigstens einer substituierten Benzo[b]azepin-2-on-Verbindung oder ihres Tautomeren, gegebenenfalls in Form ihres Racemates, ihres reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis, oder jeweils in Form ihrer Säure oder ihrer Base oder in Form ihres Salzes, insbesondere eines physiologisch verträglichen Salzes oder jeweils in Form ihres Solvates, insbesondere des Hydrates, gemäß einem der Ansprüche 1-10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise von Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Morbus Huntington, zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfall, cerebraler Ischämie, cerebralem Infarkt, Hirnödem, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, vorzugsweise Hypoxie oder Anoxie, Epilepsie, Schizophrenie, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demenz, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie, Tinnitus, Migräne, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, seelischen Erkrankungen, Harninkontinenz, Juckreiz oder Diarrhoe oder zur Anxiolyse oder Anästhesie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/11830

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D223/16 A61K31/55 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 15059 A (PFIZER) 5 August 1993 (1993-08-05) abstract; claim 1 ---	1-40
A	US 5 733 936 A (BUSCHMANN HELMUT HEINRICH ET AL) 31 March 1998 (1998-03-31) column 1, line 65 -column 2, line 63 -----	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 January 2003	06/02/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Seelmann, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/11830

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9315059 A	05-08-1993	AU 3276193 A	01-09-1993
		BR 9207071 A	05-12-1995
		CA 2117367 A1	05-08-1993
		CN 1074903 A	04-08-1993
		CZ 9203910 A3	19-01-1994
		EP 0625145 A1	23-11-1994
		FI 943513 A	26-07-1994
		HU 70496 A2	30-10-1995
		JP 7503465 T	13-04-1995
		MX 9300409 A1	01-07-1993
		NO 942775 A	20-09-1994
		NZ 245759 A	24-06-1997
		WO 9315059 A1	05-08-1993
		US 5643904 A	01-07-1997
		ZA 9300582 A	27-07-1994
US 5733936 A	31-03-1998	DE 19525137 A1	16-01-1997
		AT 183495 T	15-09-1999
		AU 703890 B2	01-04-1999
		AU 5945396 A	23-01-1997
		CA 2180816 A1	12-01-1997
		CN 1146987 A	09-04-1997
		DE 59602775 D1	23-09-1999
		DK 753506 T3	20-03-2000
		EP 0753506 A1	15-01-1997
		ES 2138271 T3	01-01-2000
		GR 3031304 T3	31-12-1999
		HK 1010364 A1	14-04-2000
		HU 9601884 A2	29-12-1997
		IL 118825 A	16-07-2000
		JP 9031033 A	04-02-1997
		PL 315192 A1	20-01-1997
		RU 2178409 C2	20-01-2002
		SI 753506 T1	31-10-1999
		US RE37355 E1	04-09-2001
		ZA 9605866 A	29-01-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11830

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D223/16 A61K31/55 A61P29/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 93 15059 A (PFIZER) 5. August 1993 (1993-08-05) Zusammenfassung; Anspruch 1 ---	1-40
A	US 5 733 936 A (BUSCHMANN HELMUT HEINRICH ET AL) 31. März 1998 (1998-03-31) Spalte 1, Zeile 65 -Spalte 2, Zeile 63 -----	1-40

☐ 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
29. Januar 2003	06/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
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	Seelmann, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/11830

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9315059 A	05-08-1993	AU	3276193 A	01-09-1993
		BR	9207071 A	05-12-1995
		CA	2117367 A1	05-08-1993
		CN	1074903 A	04-08-1993
		CZ	9203910 A3	19-01-1994
		EP	0625145 A1	23-11-1994
		FI	943513 A	26-07-1994
		HU	70496 A2	30-10-1995
		JP	7503465 T	13-04-1995
		MX	9300409 A1	01-07-1993
		NO	942775 A	20-09-1994
		NZ	245759 A	24-06-1997
		WO	9315059 A1	05-08-1993
		US	5643904 A	01-07-1997
		ZA	9300582 A	27-07-1994
US 5733936 A	31-03-1998	DE	19525137 A1	16-01-1997
		AT	183495 T	15-09-1999
		AU	703890 B2	01-04-1999
		AU	5945396 A	23-01-1997
		CA	2180816 A1	12-01-1997
		CN	1146987 A	09-04-1997
		DE	59602775 D1	23-09-1999
		DK	753506 T3	20-03-2000
		EP	0753506 A1	15-01-1997
		ES	2138271 T3	01-01-2000
		GR	3031304 T3	31-12-1999
		HK	1010364 A1	14-04-2000
		HU	9601884 A2	29-12-1997
		IL	118825 A	16-07-2000
		JP	9031033 A	04-02-1997
		PL	315192 A1	20-01-1997
		RU	2178409 C2	20-01-2002
		SI	753506 T1	31-10-1999
		US	RE37355 E1	04-09-2001
		ZA	9605866 A	29-01-1997