

(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
19. Februar 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/021944 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 243/08 (2006.01) C07C 311/29 (2006.01)
C07D 295/14 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/060562

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. August 2008 (12.08.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

PCT/EP2007/058408
14. August 2007 (14.08.2007) EP
PCT/EP2008/052157
21. Februar 2008 (21.02.2008) EP
08102043.0 26. Februar 2008 (26.02.2008) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HAUEL, Norbert** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **CECI, Angelo** [IT/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **KAUFFMANN-HEFNER, Iris** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **KONETZKI, Ingo** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim

GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SCHULER-METZ, Annette** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **WALTER, Rainer** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN, Heinz** usw.; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

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

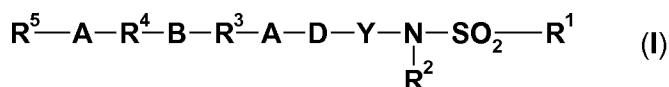
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

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

(54) Title: NEW COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE VERBINDUNGEN



organic or inorganic acids or bases thereof, having valuable properties, the production thereof, the pharmaceuticals comprising the pharmacological effective compounds and the production and the use thereof.

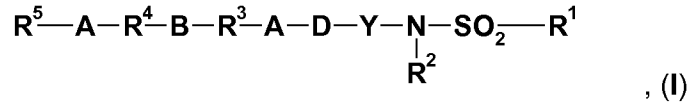
(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A, B, D, Y, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie in der Beschreibung erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und deren Verwendung.



WO 2009/021944 A1

NEUE VERBINDUNGEN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I



- 5 in der **A, B, D, Y, R¹, R², R³, R⁴** und **R⁵** wie nachstehend erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung
10 und deren Verwendung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

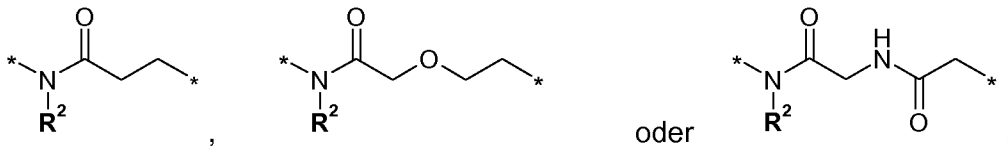
In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer ersten Ausführungsform

15

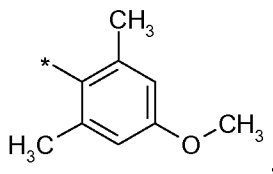
A eine Bindung,

B eine Bindung,

- 20 **D-Y** zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



R¹ die Gruppe



- 25 **R²** H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann,

5 **R^{3.1}** -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br, I,

R⁴ einen gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

R⁵ C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkyl bedeutet,

10

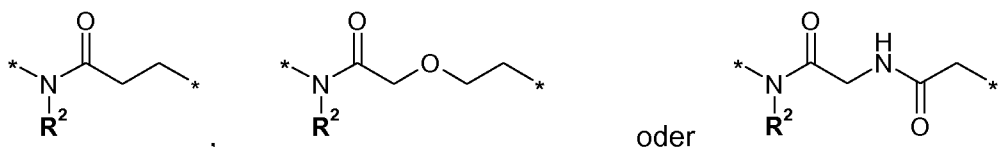
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

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

A eine Bindung,

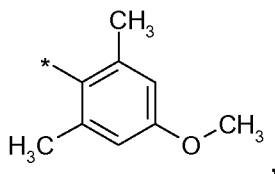
20 **B** eine Bindung,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



25

R¹ die Gruppe



R² H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe,

R⁴ einen gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

5

R⁵ C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkyl bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
10 oder Basen.

Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

15

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann, und

R^{3.1} -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br oder I bedeutet,

20

mit der Maßgabe, dass die voranstehend erwähnte C₄₋₆-Cycloalkylengruppe in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft ist,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
25 oder Basen.

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie voranstehend unter der zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

30

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann, und

R^{3.1} -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br oder I bedeutet,

mit der Maßgabe, dass die voranstehend erwähnte C₄₋₆-Cycloalkylengruppe in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft ist,

5

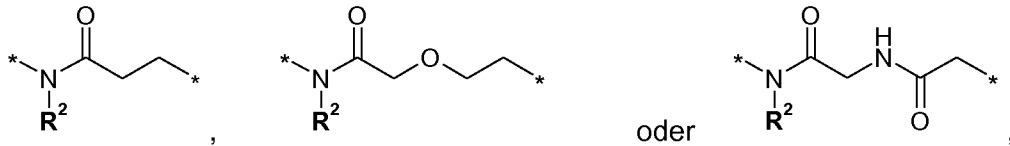
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

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

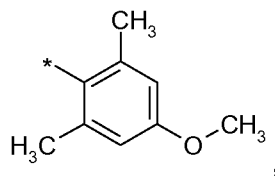
A eine Bindung,

15 **B** eine Bindung,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



20 **R¹** die Gruppe



R² H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

25

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann,

R^{3.1} -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl,

R⁴ einen gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

R⁵ H-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkyl bedeutet,

5

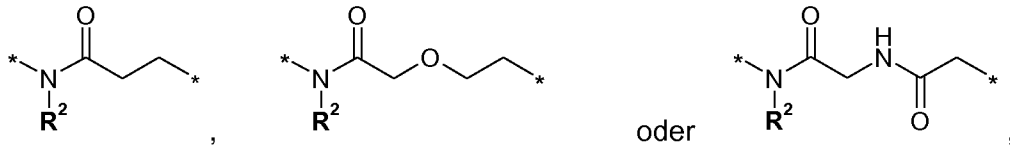
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

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

A eine Bindung,

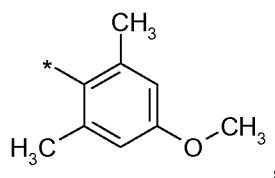
15 **B** eine Bindung,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



20

R¹ die Gruppe



R² H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

25

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe,

R⁴ einen gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

R⁵ H-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkyl bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
5 oder Basen.

Eine siebte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie voranstehend unter der fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

10

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann, und

R^{3.1} -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F oder Cl bedeutet,

15

mit der Maßgabe, dass die voranstehend erwähnte C₄₋₆-Cycloalkylengruppe in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft ist,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
20 oder Basen.

Eine achte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie voranstehend unter der fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

25

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann, und

30 **R^{3.1}** -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F oder Cl bedeutet,

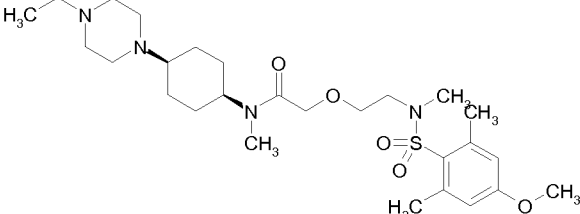
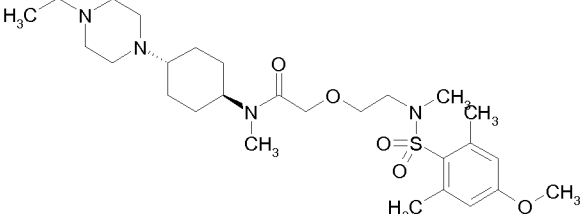
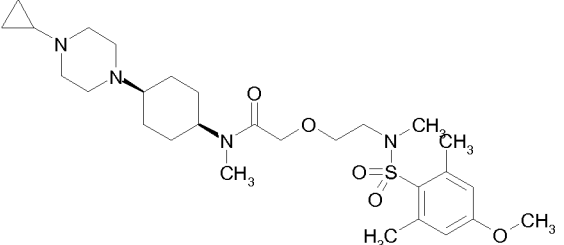
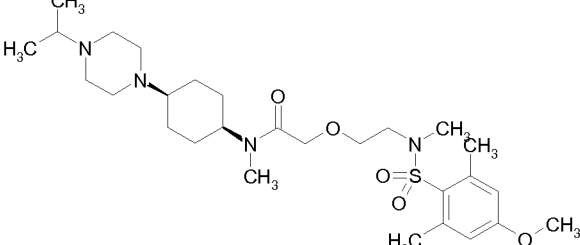
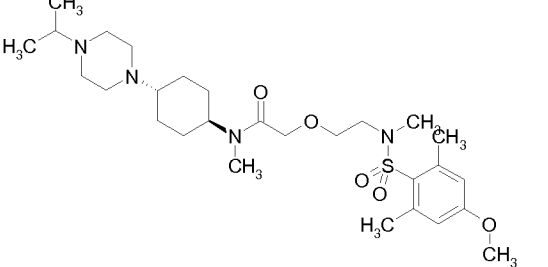
mit der Maßgabe, dass die voranstehend erwähnte C₄₋₆-Cycloalkylengruppe in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft ist,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

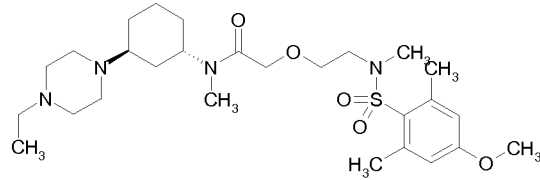
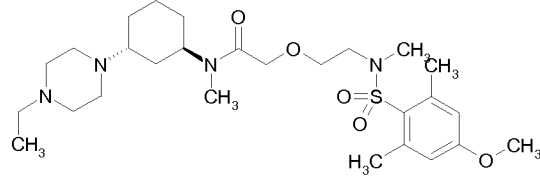
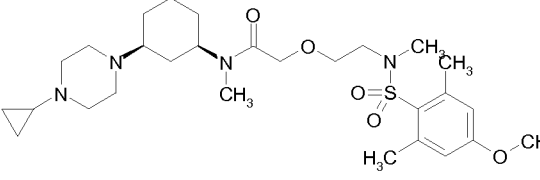
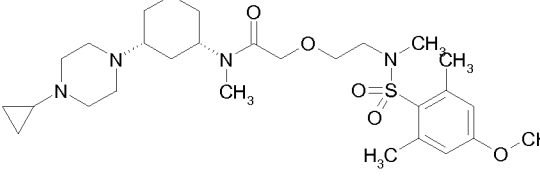
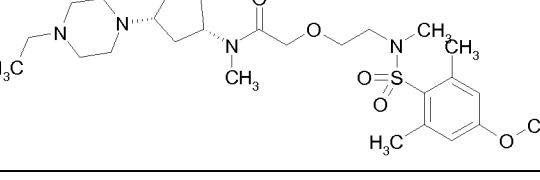
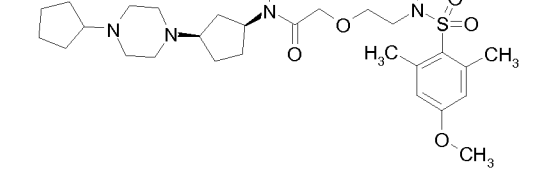
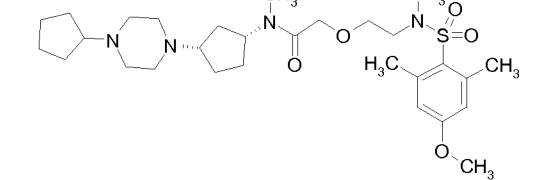
- 5 Als besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I seien beispielsweise folgende genannt:

Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	

Nr.	Struktur
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	

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

Nr.	Struktur
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	

Nr.	Struktur
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	

Nr.	Struktur
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	
(43)	

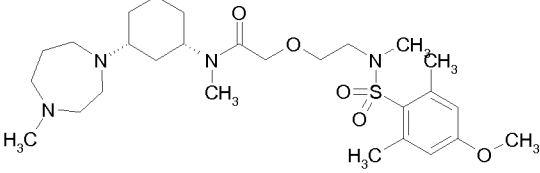
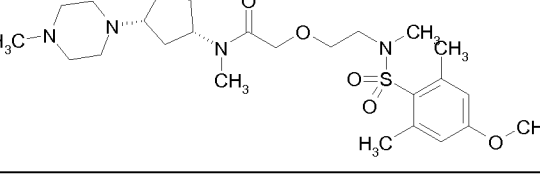
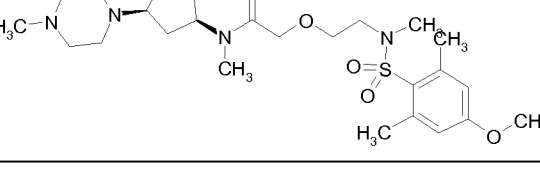
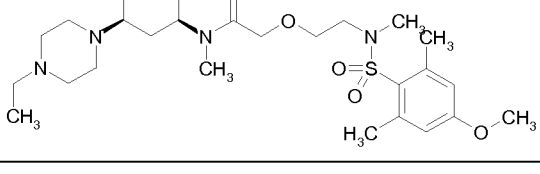
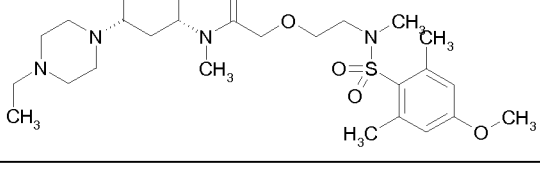
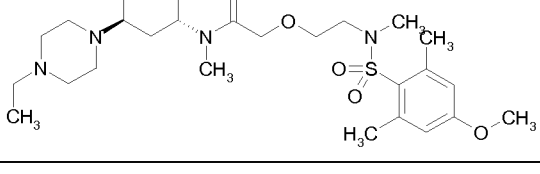
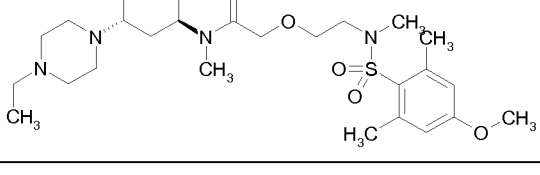
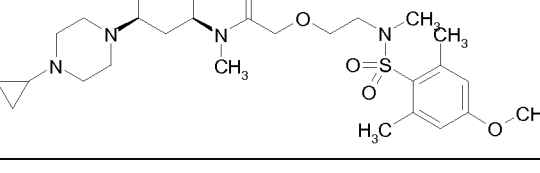
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

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

Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

Nr.	Struktur
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	

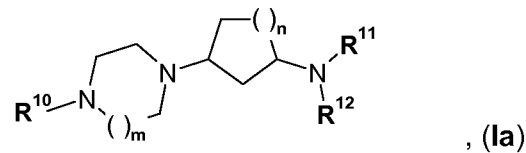
Nr.	Struktur
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	
(28)	
(29)	

Nr.	Struktur
(30)	
(31)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel **1a**



in der

10

m eine der Ziffern 1 oder 2,

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

15 **R¹⁰** H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkyl-O-C(O)-, Benzyl-O-C(O)- oder Benzyl, und

R¹¹,

R¹² unabhängig voneinander

(a) H,

20

(b) C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl,

(c) Benzyl,

(d) C₁₋₄-Alkyl-O-C(O)- oder Benzyl-O-C(O)- bedeuten,

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze, vorzugsweise deren Hydrochloride, welche in besonderer Weise zur Herstellung von Verbindungen der
5 allgemeinen Formel I geeignet sind.

Die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel Ia können analog den in der internationalen Patentanmeldung Nr. PCT/EP2007/058408 beschriebenen Verfahren hergestellt und gegebenenfalls nach bekannten Methoden in die Diastereomere oder
10 Enantiomere getrennt werden.

Ein weiter bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der

15 **m** eine der Ziffern 1 oder 2,

n eine der Ziffern 0, 1 oder 2,

R¹⁰ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₁₋₄-Alkyl-O-C(O)-, Benzyl-O-C(O)- oder Benzyl, und
20

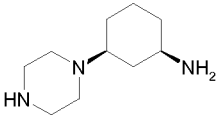
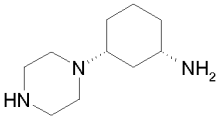
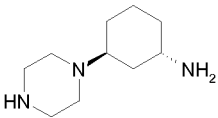
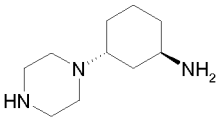
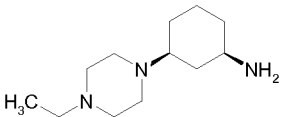
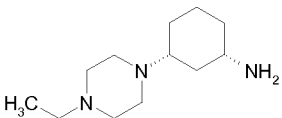
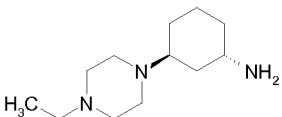
R¹¹ (a) H,
(b) Benzyl,
(c) C₁₋₄-Alkyl-O-C(O)- oder Benzyl-O-C(O)-, und

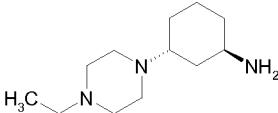
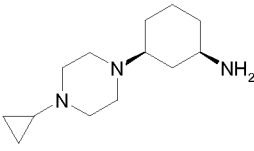
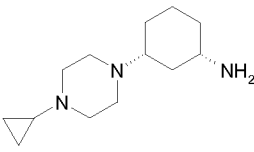
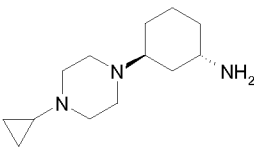
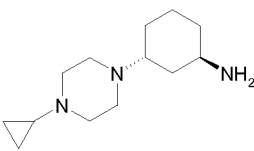
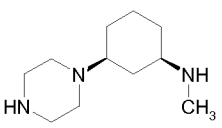
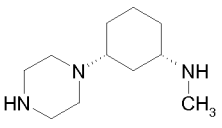
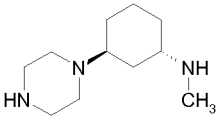
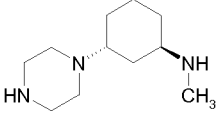
25 **R¹²** (a) H,
(b) C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl,
(c) Benzyl,
(d) C₁₋₄-Alkyl-O-C(O)- oder Benzyl-O-C(O)- bedeuten,

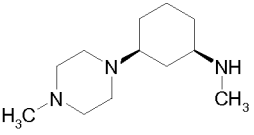
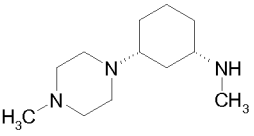
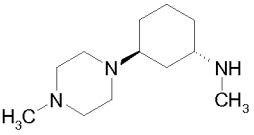
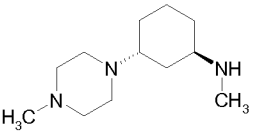
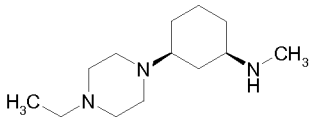
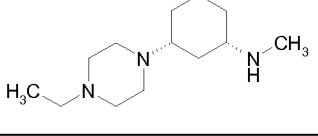
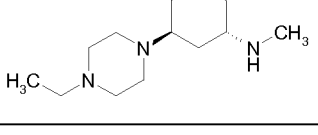
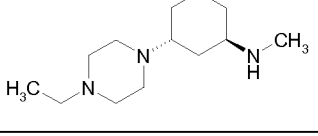
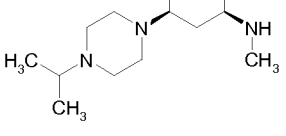
30 deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Salze, vorzugsweise deren Hydrochloride.

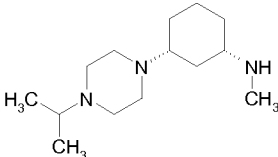
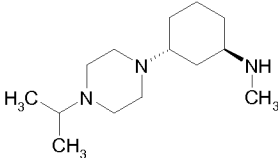
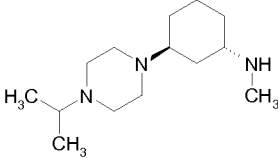
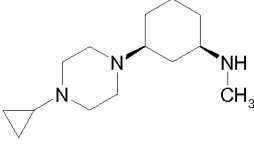
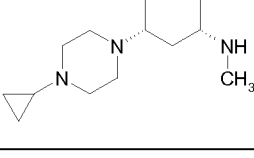
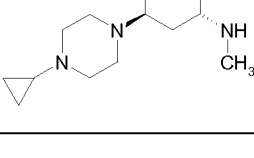
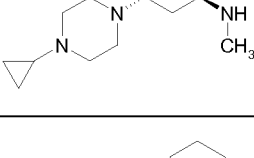
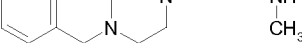
Die Verbindungen der allgemeinen Formel **Ia** stellen wertvolle Ausgangsstoffe zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel **I** dar, welche B1-antagonistische Eigenschaften besitzen.

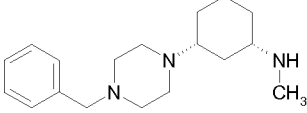
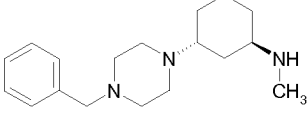
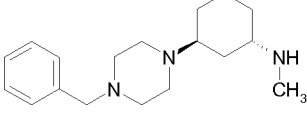
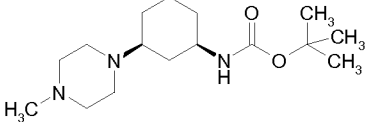
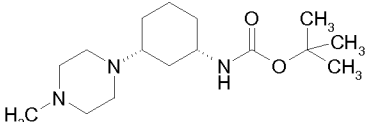
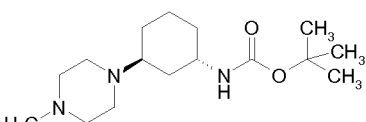
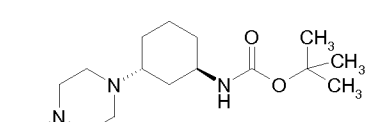
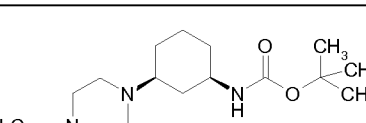
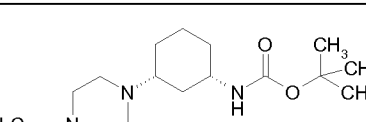
- 5 Als weiter bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel **Ia** seien beispielsweise folgende genannt:

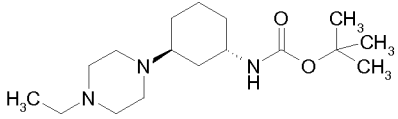
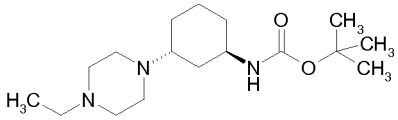
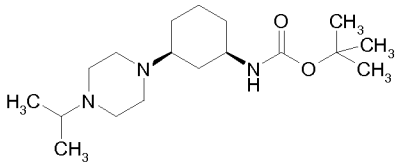
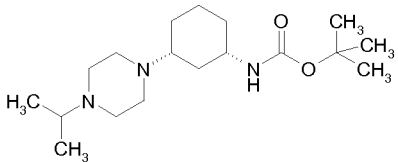
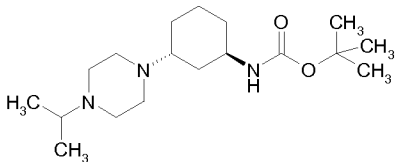
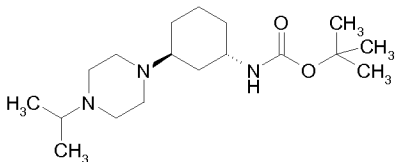
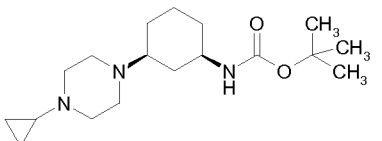
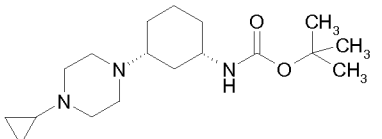
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

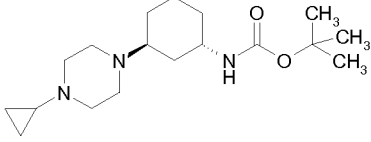
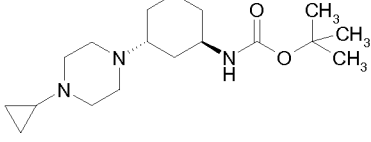
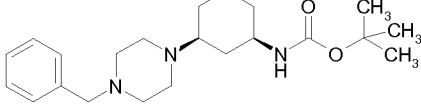
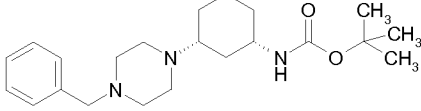
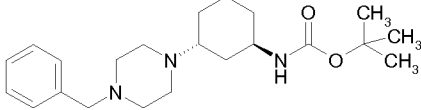
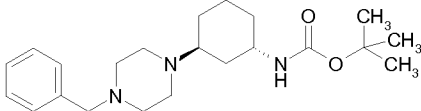
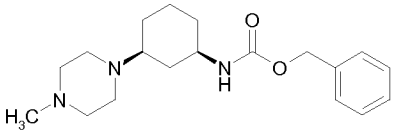
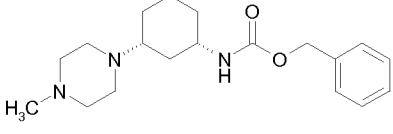
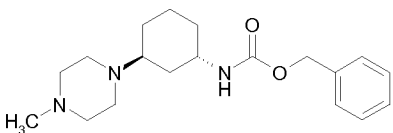
Nr.	Struktur
(8)	 <chem>CN1CCN(C1)C2CCCCC2N</chem>
(9)	 <chem>C1CC1N2CCN(C2)C3CCCCC3N</chem>
(10)	 <chem>C1CC1N2CCN(C2)C3CCCCC3N</chem>
(11)	 <chem>C1CC1N2CCN(C2)C3CCCCC3N</chem>
(12)	 <chem>C1CC1N2CCN(C2)C3CCCCC3N</chem>
(13)	 <chem>CN1CCN(C1)C2CCCCC2NC</chem>
(14)	 <chem>CN1CCN(C1)C2CCCCC2NC</chem>
(15)	 <chem>CN1CCN(C1)C2CCCCC2NC</chem>
(16)	 <chem>CN1CCN(C1)C2CCCCC2NC</chem>

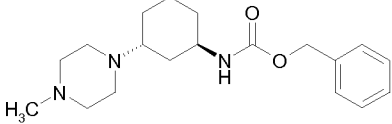
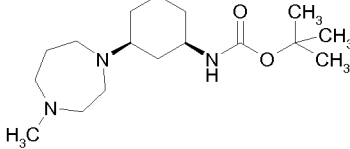
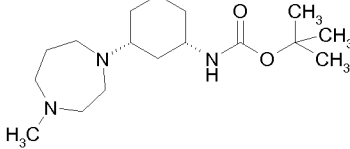
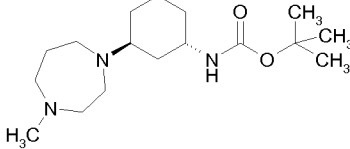
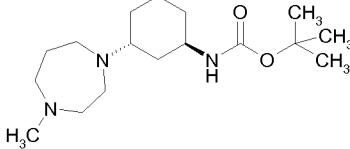
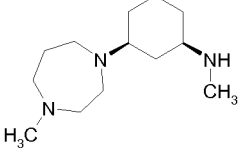
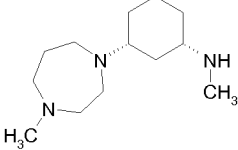
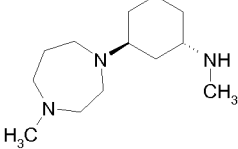
Nr.	Struktur
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	

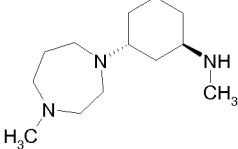
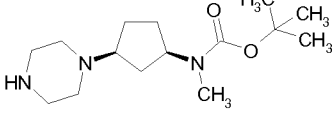
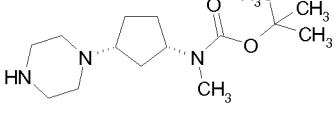
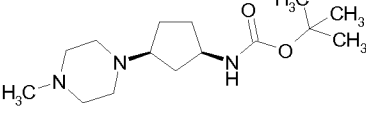
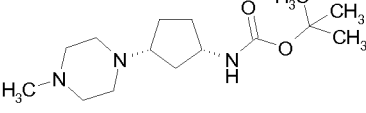
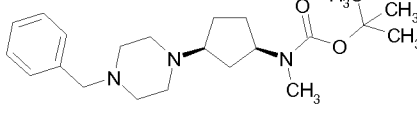
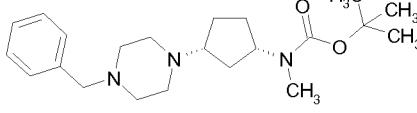
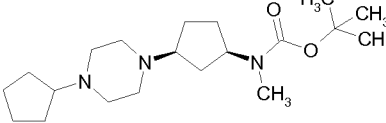
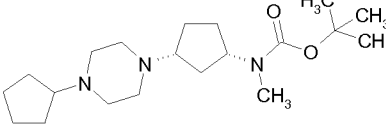
Nr.	Struktur
(26)	 <chem>CC(C)N1CCN(C2CCCCC2NC)CC1</chem>
(27)	 <chem>CC(C)N1CCN(C2CCCCC2NC)CC1</chem>
(28)	 <chem>C1CCN1C2CCCCC2NC</chem>
(29)	 <chem>C1CCN1C2CCCCC2NC</chem>
(30)	 <chem>C1CCN1C2CCCCC2NC</chem>
(31)	 <chem>C1CCN1C2CCCCC2NC</chem>
(32)	 <chem>C1CCN1C2CCCCC2NC</chem>
(33)	 <chem>C1CCN1C2CCCCC2NC</chem>

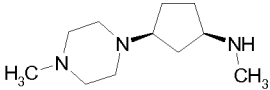
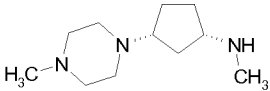
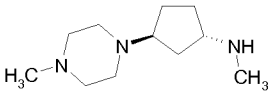
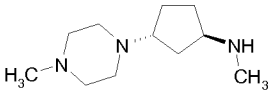
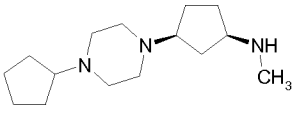
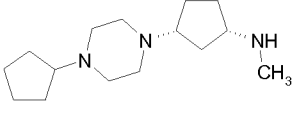
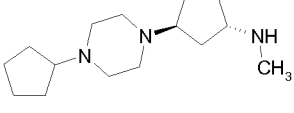
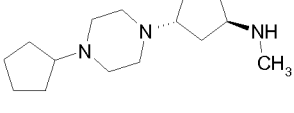
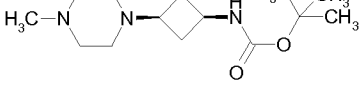
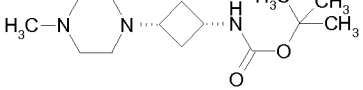
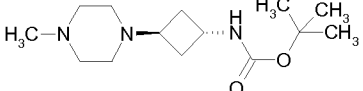
Nr.	Struktur
(34)	
(35)	
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	

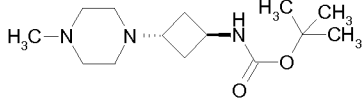
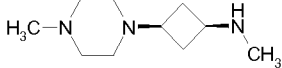
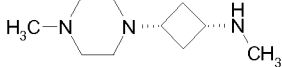
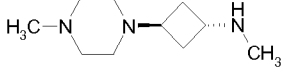
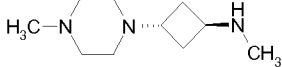
Nr.	Struktur
(43)	 <chem>CC1CN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
(44)	 <chem>CC1CN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
(45)	 <chem>CC(C)N1CCN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
(46)	 <chem>CC1CN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
(47)	 <chem>CC(C)N1CCN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
(48)	 <chem>CC1CN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
(49)	 <chem>C1CCN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
(50)	 <chem>CC1CN(CCN1C2CCCCC2)C3CCCCC3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>

Nr.	Struktur
(51)	
(52)	
(53)	
(54)	
(55)	
(56)	
(57)	
(58)	
(59)	

Nr.	Struktur
(60)	
(61)	
(62)	
(63)	
(64)	
(65)	
(66)	
(67)	

Nr.	Struktur
(68)	
(69)	
(70)	
(71)	
(72)	
(73)	
(74)	
(75)	
(76)	

Nr.	Struktur
(77)	
(78)	
(79)	
(80)	
(81)	
(82)	
(83)	
(84)	
(85)	
(86)	
(87)	

Nr.	Struktur
(88)	
(89)	
(90)	
(91)	
(92)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der
 5 voranstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der m , n , R^1 und R^2
 wie voranstehend erwähnt definiert sind, als Zwischenprodukte zur Herstellung von
 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A , B , D , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie
 voranstehend erwähnt definiert sind.

10

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

15

Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten
 an einer Gruppe z.B. mehrere C_{1-6} -Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte im Fall
 von drei Substituenten C_{1-6} -Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal *n*-Propyl
 und einmal *tert*-Butyl bedeuten.

20

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

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

Unter dem Begriff "C₁₋₃-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C₁₋₄-Alkyl" werden Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür
10 genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl und *tert*-Butyl.

Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfaßt die Definition Propyl alle denkbaren isomeren Formen des Restes. So umfasst Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl.

15 Weiterhin umfassen die voranstehend genannten Begriffe auch solche Reste, in denen jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann.

Unter dem Begriff "C₃₋₅-Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff
20 "C₃₋₆-Cycloalkyl" werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend
25 aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter dem Begriff "C₄₋₆-Cycloalkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylengruppen mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden.
Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclobutylen, Cyclopentylen oder Cyclohexylen.
30 Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylengruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Eine C₄- oder eine C₅-Cycloalkylengruppe kann in 1,2-Stellung oder in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft sein, vorzugsweise in 1,3-Stellung. Eine C₆-Cycloalky-

lengruppe kann in 1,2-Stellung, in 1,3- Stellung oder in 1,4-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft sein, vorzugsweise in 1,3-Stellung.

Unter dem Begriff "gesättigte Diaza-Heterocyclen" werden sechs- oder siebengliedrige heterocyclische Ringe verstanden, die zwei Stickstoffatome enthalten. Dabei ist der Ring über beide Stickstoffatome mit dem restlichen Molekül verknüpft. Als Beispiele werden genannt:



10 Verbindungen der allgemeinen Formel I können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, beispielsweise Aminogruppen, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als anorganische Säuren kommen hierfür beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure in Frage, als organische Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Weiterhin können gegebenenfalls im Molekül vorhandene tertiäre Aminogruppen quarternisiert werden. Zur Umsetzung werden dabei Alkylhalogenide eingesetzt. Erfindungsgemäß bevorzugt wird für die Quartenisierung Methyljodid verwendet.

Weiterhin lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I, sofern sie geeignete Carbonsäurefunktionen enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen überführen. Als anorganische Basen kommen hierfür beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, oder Carbonate, Ammoniak, Zink- oder Ammoniumhydroxide in Frage; als organische Amine kommen beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Cyclohexylamin oder Dicyclohexylamin in Betracht.

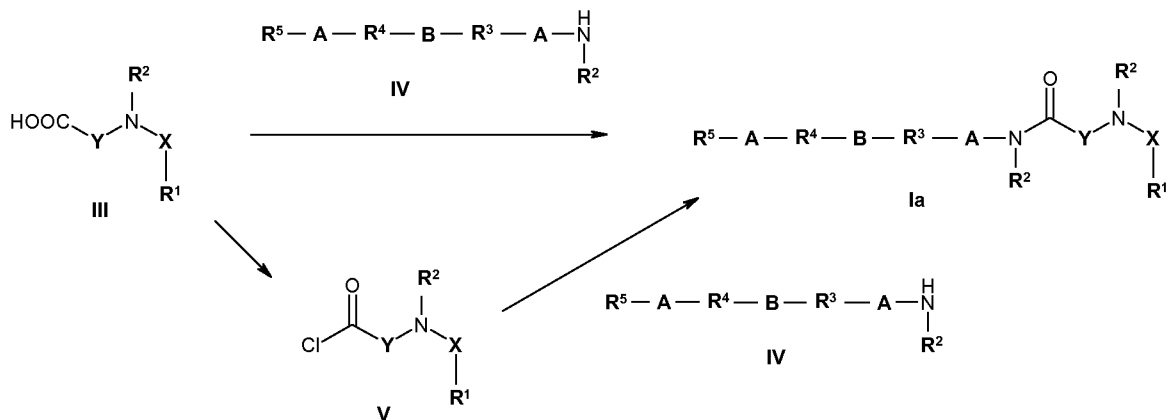
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sofern sie nur ein Chiralitätselement besitzen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (*R*)- oder (*S*)-Form gewonnen werden.

- 5 Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.
- 10 Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren – wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder
- 15 Methansulfonsäure.

HERSTELLVERFAHREN

- 20 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

Schema 1



- 25 Die in Schema 1 dargestellte Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel III, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit Aminen der allgemeinen

Formel **IV**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, unter Bildung von Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel **Ia**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann mit herkömmlichen Methoden zur Amidbildung durchgeführt werden.

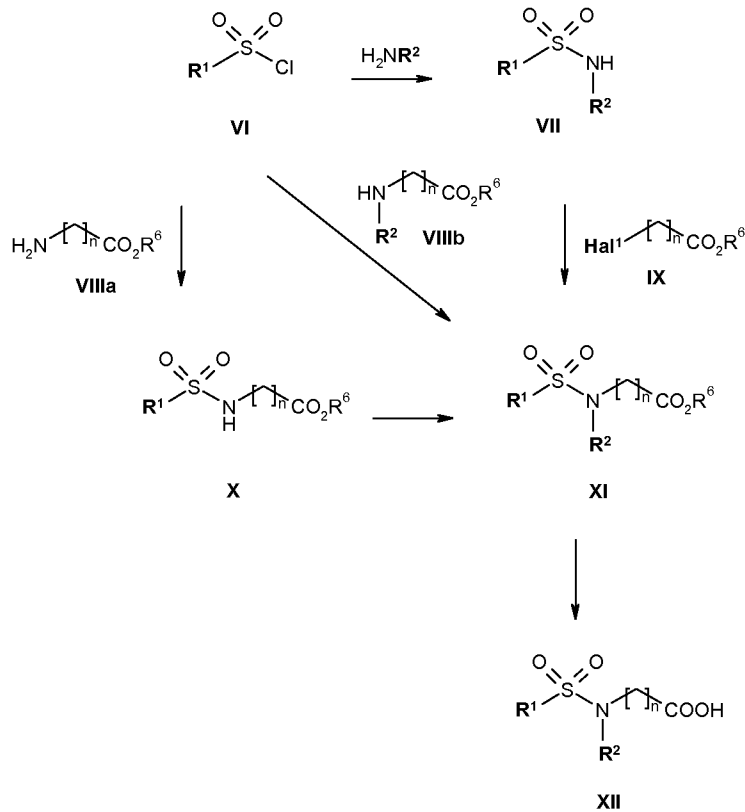
5

Die Kupplung wird bevorzugt unter Verwendung von aus der Peptidchemie bekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) durchgeführt, wobei zum Beispiel Carbodiimide, wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylamino-propyl)-carbodiimid, 10 *O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat (HBTU) oder -tetrafluorborat (TBTU) oder 1*H*-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorphosphat (BOP) eingesetzt werden. Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBT) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-di-hydro-1,2,3-benzotriazin (HOOBT) kann die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit 15 äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran (THF), Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30°C und $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -20°C und $+25^{\circ}\text{C}$, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase Diisopropylethylamin 20 (DIPEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Eine alternative Methode zur Verknüpfung besteht in der Überführung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel **III**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, in ein Carbonsäurechlorid der allgemeinen Formel **V**, in der alle Reste wie voranstehend 25 erwähnt definiert sind, und anschließender Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel **IV**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind. Die Synthese eines Carbonsäurechlorids der allgemeinen Formel **V** erfolgt nach literaturbekannten Verfahren (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E5/1).

30 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Carbonsäuren der allgemeinen Formel **III**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, erhält man nach an sich literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch die in Schema 2 bis 7 dargestellten Synthesewege.

Schema 2



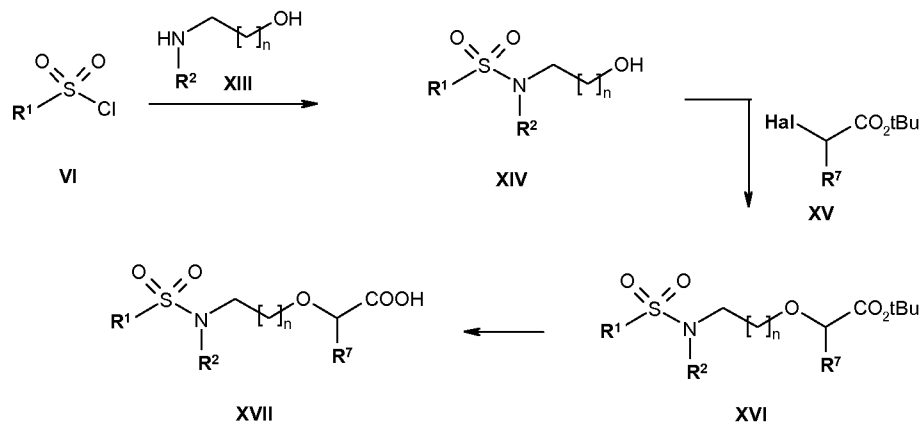
Die Sulfonsäurechloride der allgemeinen Formel VI, in der **R¹** wie voranstehend erwähnt definiert ist, sind entweder literaturbekannt oder käuflich erwerbbar. Sie werden nach Standard-Reaktionsbedingungen mit einem Amin der allgemeinen Formeln H₂N-**R²**, VIIIa oder VIIIb zu Sulfonsäureamiden der allgemeinen Formeln VII, X oder XI umgesetzt, wobei **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind und **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** einen C₁₋₆-Alkylrest bedeuten. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, DIPEA oder Pyridin und einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C mit einer typischen Reaktionsdauer von einer bis 24 Stunden.

Die Umsetzung der Sulfonsäureamide der allgemeinen Formel VII mit einem Halogenid der allgemeinen Formel IX, in der **Hal¹** Chlor oder Brom bedeutet, erfolgt nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise mit Hilfe einer Base wie Kalium- oder Natriumcarbonat in Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran bei 0°C bis 100°C.

Die Hydrolyse der Carbonsäureester der allgemeinen Formel XI, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkyl-

gruppe bedeuten, zu Carbonsäuren der allgemeinen Formel **XII**, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind und n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, wird unter bekannten Bedingungen durchgeführt, beispielsweise mit Lithium- oder Natriumcarbonat und Wasser in Methanol und/oder Tetrahydrofuran.

5

Schema 3

Die Herstellung von Sulfonsäureamiden der allgemeinen Formel **XIV** erfolgt wie unter Schema 2 beschrieben.

10

Die Alkylierung der Hydroxylfunktion der Sulfonsäureamide der allgemeinen Formel **XIV**, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind mit der Maßgabe, dass R^2 kein Wasserstoffatom darstellt, und n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, wird unter literaturbekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt, beispielsweise unter 2-Phasen-Bedingungen mit Hilfe eines Phasentransfer-Katalysators in Gegenwart einer starken anorganischen Base wie Natronlauge oder Kalilauge und in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol bei 0°C bis 100°C.

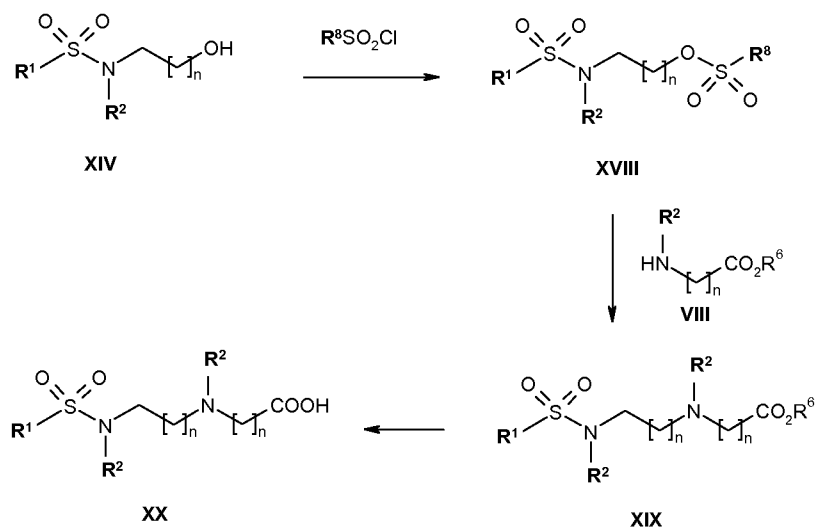
15

Die Spaltung des tert-Butylesters der allgemeinen Formel **XVI**, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 eine C_{1-3} -Alkylgruppe und R^7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten, erfolgt nach literaturbekannten Verfahren (siehe z.B. Philip J. Kociński, Protecting Groups, 3rd Edition, 2005, Georg Thieme Verlag).

20

25

Schema 4

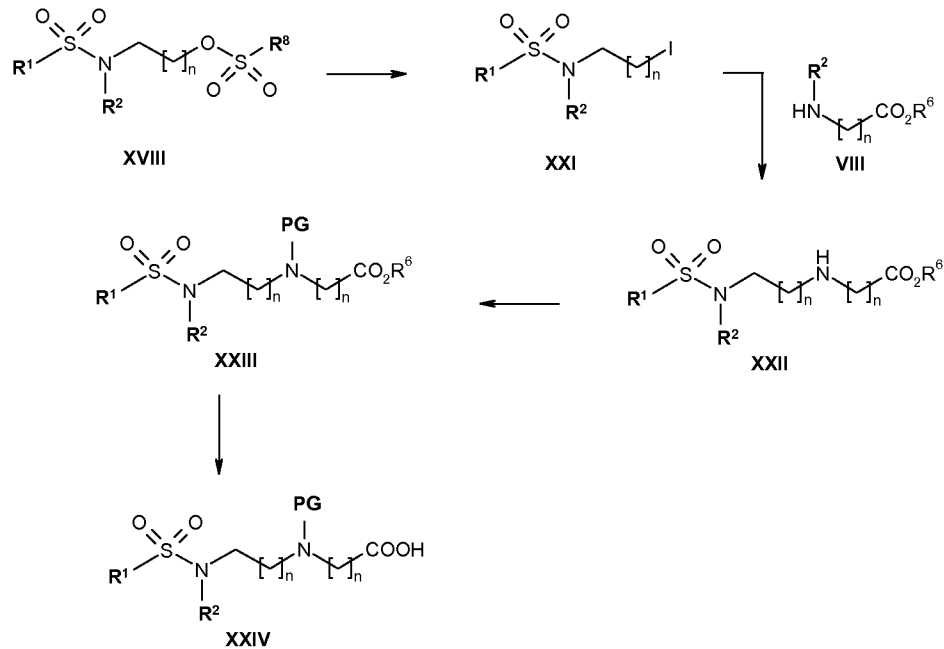


Die Sulfonierung der Hydroxylfunktion einer Verbindung der allgemeinen Formel **XIV**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind mit der Maßgabe, dass **R²** kein Wasserstoffatom darstellt, und **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, mit einem Sulfonsäurechlorid der allgemeinen Formel **R⁸SO₂Cl**, in der **R⁸** eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine ggf. durch C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XVIII**, in der alle Rest wie voranstehend erwähnt definiert sind, wird unter Standard-Reaktionsbedingungen durchgeführt, typischerweise in Gegenwart einer Base wie DMAP und/oder Pyridin und einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF bei -5°C bis 35°C. Eine flüssige Base wie Pyridin kann als Base und gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet werden.

Die nachfolgende Alkylierung der Amine mit der allgemeinen Formel **VII** zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XIX**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkylgruppe und **R⁶** eine C₁₋₆-Alkylgruppe bedeuten, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid (DMSO), Dichlormethan, Acetonitril oder Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C und zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Pyridin, Triethylamin, DIPEA, Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butylat oder Natriummethanolat durchgeführt, wobei das Alkylsulfonat als Abgangsgruppe dient.

Die Hydrolyse der Carbonsäureester der allgemeinen Formel **XIX** zu Carbonsäuren der allgemeinen Formel **XX** erfolgt wie unter Schema 2 beschrieben.

Schema 5



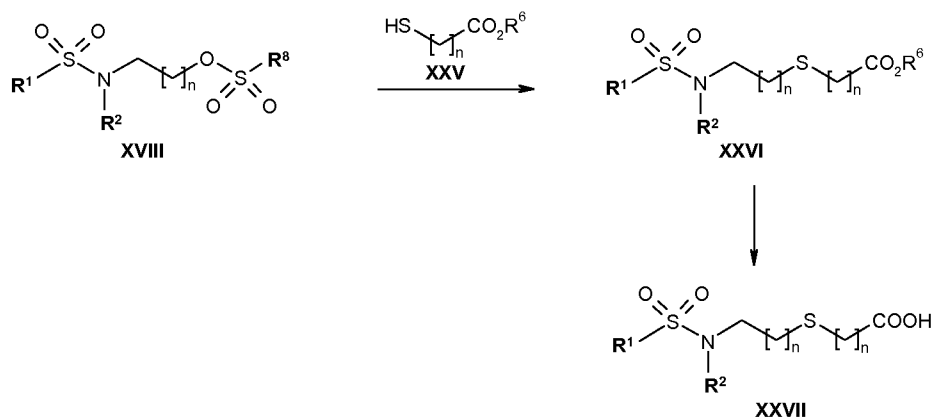
- Die Finkelstein-Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel **XVIII**, in der **R¹** und **R²** wie eingangs erwähnt definiert sind, **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkylgruppe und **R⁸** eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine ggf. durch C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten, zu Halogeniden der allgemeinen Formel **XXI**, in der **R¹** und **R²** wie eingangs erwähnt definiert sind und **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, erfolgt unter bekannten Reaktionsbedingungen (siehe z.B. H. Finkelstein, Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft **43**, 1910, 1528).

Die anschließende Alkylierung des Glycinesters wird wie unter Schema 4 beschrieben durchgeführt (**R² ≠ H**).

- Die Aminofunktion in den Verbindungen der allgemeinen Formel **XXIII** wird durch eine konventionelle Schutzgruppe **PG** nach bekannten Verfahren geschützt. Die ausgewählte Schutzgruppe ist eine, die unter nicht-hydrogenolytischen Bedingungen abgespalten werden kann. Eine bevorzugte Schutzgruppe ist die Boc-Gruppe. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocięński, Protecting Groups, 3rd Edition, 2005, Georg Thieme Verlag.

Die Spaltung der Carbonsäureester der allgemeinen Formel **XXIII** zu Carbonsäuren der allgemeinen Formel **XXIV** erfolgt wie unter Schema 2 beschrieben.

5 **Schema 6**

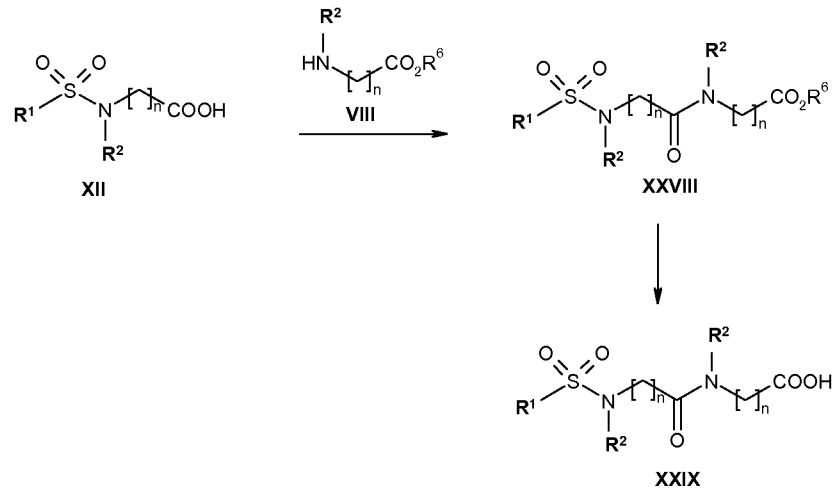


Die Alkylierung eines Thiols der allgemeinen Formel **XXV**, in der n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 eine C_{1-6} -Alkylgruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XXVI**, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 eine C_{1-6} -Alkylgruppe bedeuten, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol, Chlorbenzol, DMF, DMSO, Dichlormethan, Acetonitril oder Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C und zweckmäßigerweise in Gegenwart von Basen wie Pyridin, Triethylamin, DIPEA, Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butylat oder Natriummethanolat durchgeführt, wobei das Alkylsulfonat als Abgangsgruppe dient.

15

Die Hydrolyse der Carbonsäureester der allgemeinen Formel **XXVI** zu Carbonsäuren der allgemeinen Formel **XXVII**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, erfolgt wie unter Schema 2 beschrieben.

20 **Schema 7**

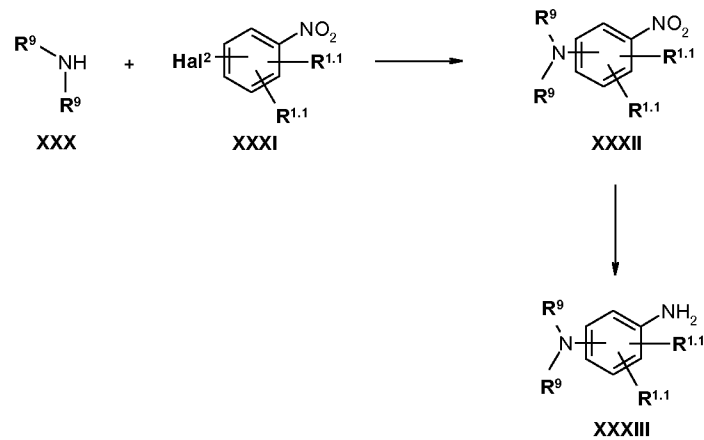


Die Amidknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel **XII**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind und **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und Aminosäuren der allgemeinen Formel **VIII**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₆-Alkylgruppe bedeuten, zu Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel **XXVIII**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₆-Alkylgruppe bedeuten, wird wie unter Schema 1 beschrieben durchgeführt.

Wie unter Schema 2 ausgeführt, wird der Carbonsäureester der allgemeinen Formel **XXVIII** zu Carbonsäure der allgemeinen Formel **XXIX**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind und **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, gespalten.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Amine der allgemeinen Formel **IV** sind entweder käuflich erwerbbar, oder man erhält sie nach an sich literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch die in Schema 8 bis 12 dargestellten Synthesewege, wobei **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist, **Hal¹** ein Chlor- oder Bromatom und **Hal²** ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest **R⁹** bedeuten.

Schema 8



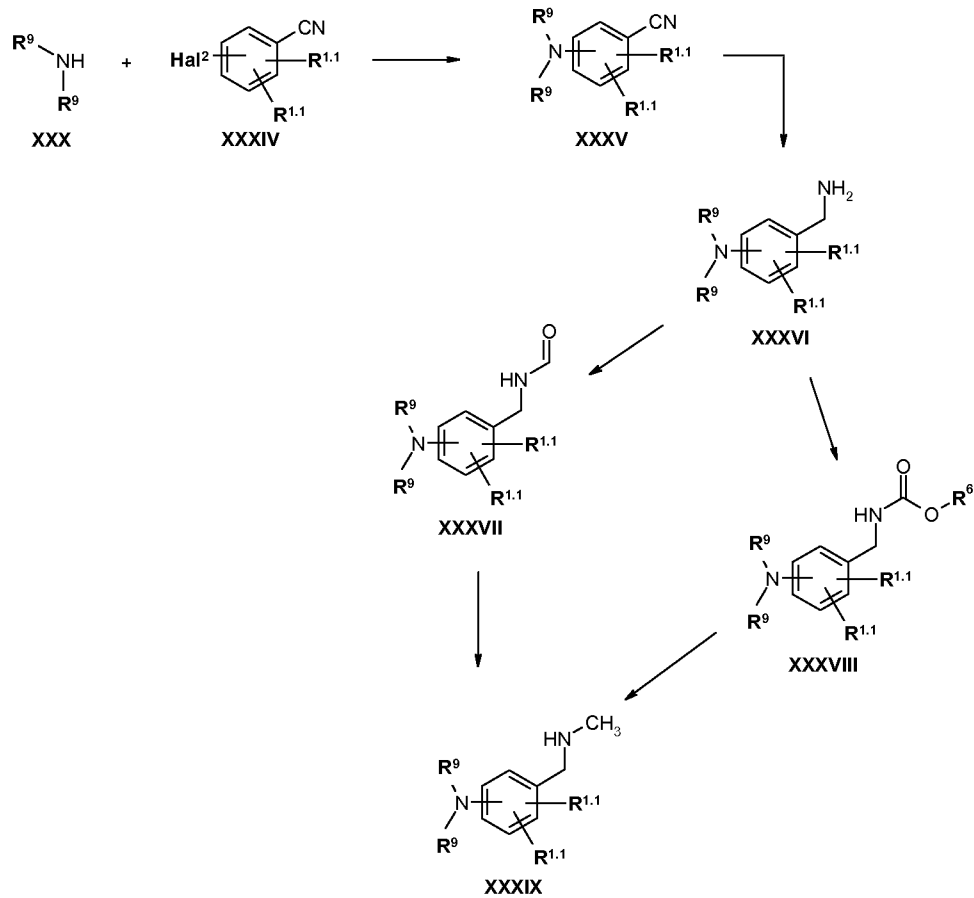
Die Reaktion eines Amins der allgemeinen Formel **XXX**, in der **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, mit einem Halogen-nitrobenzol der allgemeinen Formel **XXXI**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **Hal²** ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest **R⁹** bedeutet, erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer passenden Base wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat, bei einer Temperatur von 20°C bis 160°C. Ist das Amin der allgemeinen Formel **XXX** flüchtig, kann die Reaktion auch ohne Lösungsmittel und zusätzlicher Base durchgeführt werden.

10

Die Reduktion der Nitrogruppe zu Anilinen der allgemeinen Formel **XXXIII**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, erfolgt nach Standard-Reaktionsbedingungen (siehe z.B. Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH), vorzugsweise nach Standard-Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse mit einem Katalysator wie Palladium auf Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol.

15

Schema 9



Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formeln **XXX**, in der R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **XXXIV**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und Hal^2 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^9 bedeutet, zu Verbindungen mit der allgemeinen Formel **XXXV**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, wird wie unter Schema 8 beschrieben durchgeführt.

Die Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **XXXV** zu einem Amin der allgemeinen Formel **XXXVI**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, kann unter Standard-Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse mit einem Katalysator wie beispielsweise Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie ammoniakalischem Methanol oder Ethanol oder mit einem Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart von Aluminiumchlorid, durchgeführt werden.

Die Formylierung eines Amins der allgemeinen Formel **XXXVI** zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **XXXVII**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, beispielsweise bei Temperaturen von 40°C bis 70°C und in Gegenwart

5 von Essigsäureanhydrid und Ameisensäure.

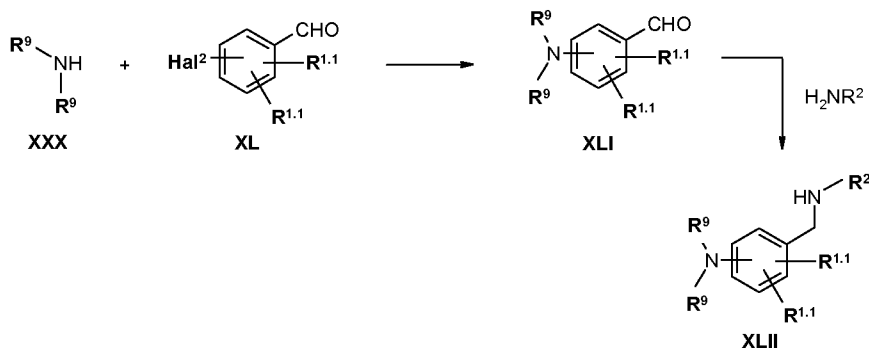
Die Carbamatbildung zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XXXVIII**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist, R^6 eine C_{1-6} -Alkyl- und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, wird nach bekannten Verfahren durchgeführt, beispielsweise mit einem

10 Chlorameisensäureester oder Boc-Anhydrid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Natronlauge und einem Lösungsmittel wie THF oder Dioxan.

Die Reduktion des Formyls bzw. des Carbamates zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XXXIX**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, erfolgt unter Standard-Reaktionsbedingungen, vorzugsweise mit einem

15 Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid und in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 50°C bis 100°C .

Schema 10

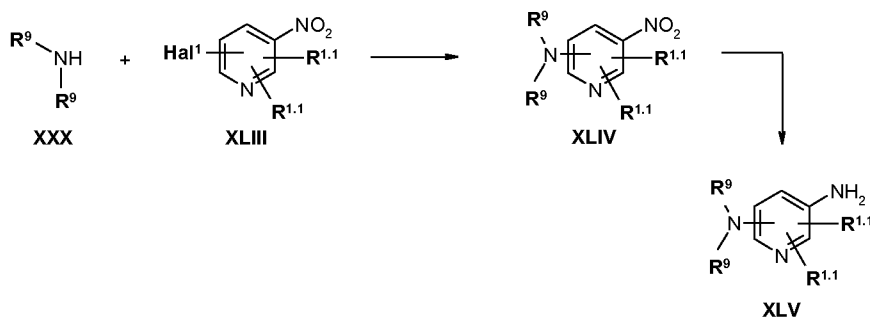


Der Halogen-Stickstoff-Austausch in Verbindungen der allgemeinen Formeln **XXX**, in der R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, und **XL**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und Hal^2 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^9 bedeutet, zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **XLI**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend

25 erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, wird wie unter Schema 8 beschrieben durchgeführt.

Die Reaktion von Benzaldehyden der allgemeinen Formel **XLI**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel H_2NR^2 , in der R^2 wie voranstehend erwähnt definiert ist, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **XLII**, in der $R^{1.1}$ und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, ist eine reduktive Aminierung. Sie erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise mit einem Reduktionsmittel wie Natriumtriacetoxyborhydrid, Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, gegebenenfalls unter Zusatz von Essigsäure.

10

Schema 11

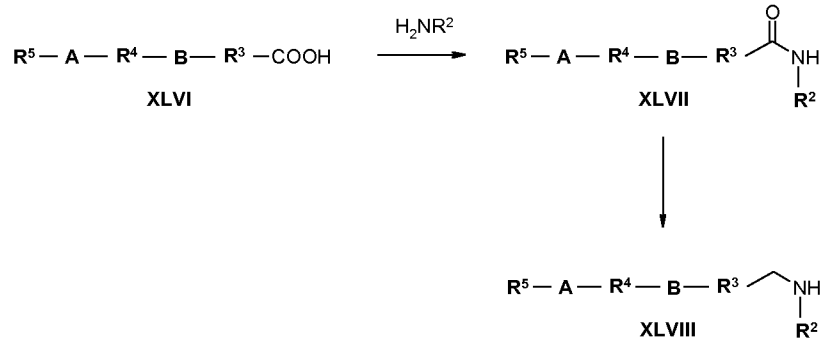
Die Reaktion einesamins der allgemeinen Formel **XXX**, in der R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, mit einem Halogen-nitropyridin der allgemeinen Formel **XLIII**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und Hal^1 ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Methanol oder DMSO und zweckmäßigerweise in Gegenwart einer passenden Base wie Triethylamin, Natronlauge oder Kaliumcarbonat und bei einer Temperatur von 20°C bis 100°C .

20

Die anschließende Reduktion der Nitrogruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel **XLIV**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XLV**, in der $R^{1.1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist und R^9 eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeutet, wird wie unter Schema 8 beschrieben durchgeführt.

25

Schema 12



Die Amidknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel **XLVI**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, und Aminen der allgemeinen Formel H_2NR^2 , in der R^2 wie voranstehend erwähnt definiert ist, zu Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel **XLVII**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, wird wie unter Schema 1 beschrieben durchgeführt.

Die Reduktion von Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel **XLVII** zu Aminen der allgemeinen Formel **XLVIII**, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, erfolgt nach Standard-Reaktionsbedingungen, vorzugsweise in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Lithiumaluminiumhydrid und einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei 40°C bis 100°C .

Methodenbeschreibung zur hBK1-Rezeptorbindung

CHO-Zellen, die den hBK1-Rezeptor exprimieren, werden in „Dulbecco's modified Medium“ kultiviert. Von konfluenten Kulturen wird das Medium entfernt, die Zellen werden mit PBS-Puffer gewaschen, abgeschabt und durch Zentrifugieren isoliert. Anschließend werden die Zellen in Suspension homogenisiert, das Homogenat zentrifugiert und resuspendiert. Nach Bestimmung des Proteingehalts wird die so erhaltene Membranpräparation bei -80°C eingefroren.

Nach dem Auftauen werden $200\ \mu\text{l}$ des Homogenats (50 bis $100\ \mu\text{g}$ Protein/Assay) für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 0.5 bis $1.0\ \text{nM}$ Kallidin (DesArg $_{10}$,Leu $_9$), [3,4-Prolyl-3,4,3H(N)] und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von $250\ \mu\text{l}$ inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch GF/B-Glasfaserfilter, die mit Polyethyleneimine (0.3%) vorbehandelt wurden, beendet. Die an das Protein gebundene Radioaktivität wird mit einem TopCount NXT gemessen. Als nichtspezifische

Bindung wird die gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1.0 μM Kallidin (DesArg10,Leu9), [3,4-Prolyl-3,43H(N)] definiert. Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurve erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung. Aus den so erhaltenen Daten wird für die Testsubstanz der entsprechende K_i – Wert

5 ermittelt.

Um zu zeigen, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit unterschiedlichen Strukturelementen gute bis sehr gute Bradykinin-B1-Rezeptor antagonistische Aktivitäten zeigen, werden in der folgenden Tabelle die K_i -Werte angegeben, die gemäß dem

10 voranstehenden Versuchsprotokoll erhalten wurden. Dazu wird angemerkt, dass die Verbindungen im Hinblick auf ihre unterschiedlichen strukturellen Elemente ausgewählt wurden und nicht um spezifische Verbindungen hervorzuheben:

Beispiel	K_i [nM]
(1)	8.7
(3)	5.1

15

INDIKATIONEN

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Krankheiten und Krankheitssymptomen, die wenigstens teilweise durch die Stimulierung von Bradykinin-

20 B1-Rezeptoren hervorgerufen werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung eignen sich die Substanzen zur Behandlung

(a) von **akuten Schmerzen** wie z.B. Zahnschmerzen, peri- und postoperativen Schmerzen, traumatischen Schmerzen, Muskelschmerzen, Verbrennungsschmerzen, Schmerzen bei Sonnenbrand, Trigeminusneuralgie, Schmerzen bei Koliken, sowie bei

25 Spasmen des Magen-Darm-Trakts oder des Uterus;

(b) von **Eingeweideschmerzen** wie z.B. chronischen Beckenschmerzen, gynäkologischen Schmerzen, Schmerzen vor und während der Menstruation, Schmerzen bei Pankreatitis, bei peptischen Ulzera, bei interstitieller Zystitis, bei Nierenkolik, bei Angina pectoris, Schmerzen bei Kolon irritabile, bei nicht-ulzeröser Dyspepsie und bei

Gastritis, nicht-kardialen Thoraxschmerzen und Schmerzen bei myokardialer Ischämie und Herzinfarkt;

- (c) von **neuropathischen Schmerzen** wie z.B. schmerzhaften Polyneuropathien, Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, AIDS-assoziierten neuropathischen Schmerzen, Schmerzen bei Lumbago, bei nicht-herpesassoziiierter Neuralgie, bei Post-zoster Neuralgie, bei Nervenverletzungen, bei Schädel-Hirn-Trauma, Schmerzen bei Nervenbeschädigungen infolge von Toxinen oder Chemotherapie, Phantomschmerzen, Schmerzen bei multipler Sklerose, bei Nervenwurzelabriß und schmerzhaften traumatisch bedingten Einzelnervenschädigungen;
- 10 (d) von **entzündlichen / Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen** im Zusammenhang mit Erkrankungen wie Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, rheumatischem Fieber, Tendo-Synovitis, Sehnenentzündungen, Gicht, Vulvodynie, Schädigungen und Erkrankungen der Muskeln und Faszien (muskuläre Verletzungen, Fibromyalgie), Osteoarthritis, juveniler Arthritis, Spondylitis, Gicht-Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Fibromyalgie, Myositis, Migräne, Zahnerkrankungen, Influenza und anderen
- 15 Virusinfektionen wie Erkältungen, systemischer Lupus erythematodes,
- (e) von **Tumorschmerzen** im Zusammenhang mit Krebserkrankungen wie lymphatischer oder myeloischer Leukämie, Hodgkin Erkrankung, Non-Hodgkin Lymphomen, Lymphogranulomatose, Lymphosarkomen, soliden malignen Tumoren und ausgedehnten
- 20 Metastasen;
- (f) von **Kopfschmerz-Erkrankungen** wie z.B. Kopfschmerzen unterschiedlicher Ursache, Cluster-Kopfschmerz, Migräne (mit oder ohne Aura) und Spannungskopfschmerz.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen zur Behandlung

- 25 (g) von entzündlichen Veränderungen im Zusammenhang mit Erkrankungen der Atemwege wie Asthma bronchiale, einschließlich allergischem Asthma (atopisch und nicht-atopisch) sowie Bronchospasmen bei Anstrengung, beruflich-bedingtem Asthma, viraler oder bakterieller Exazerbation einer bestehenden Asthma-Erkrankung und anderen nicht-allergisch bedingten asthmatischen Erkrankungen;
- 30 chronisch obstruktiver Lungen-Erkrankung (COPD) einschließlich Lungenemphysem, akutem Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS), Bronchitis, Lungenentzündung, allergischer Rhinitis (saisonal und ganzjährig), vasomotorischer Rhinitis und Staublungen-Erkrankungen wie Aluminose, Anthrakose, Asbestose, Chalikose, Siderose, Silikose, Tabakose und Byssinose;

- (h) von Entzündungserscheinungen bei Sonnenbrand und Verbrennungen, Ödemen nach Traumata durch Verbrennungen, Hirnödemen und Angioödemen, Darmerkrankungen einschließlich Morbus Crohn und Kolitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, Pankreatitis, Nephritis, Zystitis (interstitielle Zystitis), Uveitis; entzündlichen Erkrankungen der Haut
5 (wie z.B. Psoriasis und Ekzeme), vaskulären Bindegewebserkrankungen, Lupus, Zerrungen und Frakturen;
- (i) von Diabetes Mellitus und dessen Folgen (wie z.B. diabetische Vaskulopathie, diabetische Neuropathie, diabetische Retinopathie) und von diabetischen Symptomen bei Insulinitis (z.B. Hyperglycämie, Diurese, Proteinurie und erhöhte renale Nitrit- und Kallikrein-
10 Exkretion);
- (j) von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson'schen Erkrankung und der Alzheimer Erkrankung;
- (k) von Sepsis und septischem Schock nach bakteriellen Infektionen oder nach Trauma;
- (l) von Juckreiz verursachenden Syndromen und allergischen Hautreaktionen;
- 15 (m) von Osteoporose;
- (n) von Epilepsie;
- (o) von Verletzungen des Zentralnervensystems;
- (p) von Wunden und Gewebeschädigungen;
- (q) von Zahnfleischentzündungen;
- 20 (r) von benigner Prostata-Hyperplasie und hyperaktiver Blase;
- (s) von Pruritus;
- (t) von Vitiligo;
- (u) von Störungen der Motilität von respiratorischen, genito-urinalen, gastro-intestinalen oder vaskulären Regionen und
- 25 (v) von post-operativem Fieber.

Neben der Eignung als Humantherapeutika, sind diese Substanzen auch nützlich in der veterinärmedizinischen Therapie von Haustieren, exotischen Tieren und Nutztieren.

30

KOMBINATIONEN

Zur Behandlung von Schmerzen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemässen Verbindungen mit belebenden Stoffen wie Koffein oder anderen schmerzlindernden Wirkstoffen zu kombinieren. Stehen zur Behandlung der Ursache der Schmerzen geeignete Wirk-

stoffe zur Verfügung, so können diese mit den erfindungsgemässen Verbindungen kombiniert werden. Sind unabhängig von der Schmerzbehandlung auch noch weitere medizinische Behandlungen angezeigt, zum Beispiel gegen Bluthochdruck oder Diabetes, so können auch die dafür nötigen Wirkstoffe mit den erfindungsgemässen Verbindungen
5 kombiniert werden.

Für eine Kombinationstherapie kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

- 10 Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR): COX-2 Hemmer wie Propionsäure-Derivate (Alminoprofen, Benoxaprofen, Bucloxinsäure, Carprofen, Fenhufen, Fenoprofen, Fiuprofen, Fiulbiprofen, Ibuprofen, Indoprofen, Ketoprofen, Miroprofen, Naproxen, Oxaprozin, Pirprofen, Pranoprofen, Suprofen, Tiaprofensäure, Tioxaprofen), Essigsäure-Derivate (Indomethacin, Acemetacin, Alcofenac, Isoxepac, Oxpinax, Sulindac, Tiopinac,
15 Tolmetin, Zidometacin, Zomepirac) Fenaminsäure-Derivate (Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Tolfenaminsäure), Biphenyl-Carboxylsäure-Derivate, Oxicame (Isoxicam, Meloxicam, Piroxicam, Sudoxicam und Tenoxicam), Salicylsäure-Derivate (Acetylsalicylsäure, Sulfasalazin, warum nicht auch Mesalazin, Olsalazin, und Pyrazolone (Apazon, Bezpiperylon, Feprazon, Mofebutazon, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon,
20 warum nicht auch Propyphenazon und Metamizol, und Coxibe (Celecoxib, Valecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib).
- Opiat Rezeptor Agonisten wie z. B. Morphin, Propoxyphen (Darvon), Tramadol, Buprenorphin.
- Cannabinoid Agonisten wie z.B. GW-1000, KDS-2000, SAB-378, SP-104, NVP001-GW-
25 843166, GW-842166X, PRS-211375.
- Natriumkanalblocker wie z.B. Carbamazepin, Mexiletin, Lamotrigin, Pregabalin, Tectin, NW-1029, CGX-1002.
- N-Typ Calciumkanalblocker wie z.B. Ziconitid, NMED-160, SP1-860.
- Serotonerge und noradrenerge Modulatoren wie z.B. SR-57746, Paroxetin, Duloxetin,
30 Clonidin, Amitriptylin, Citalopram.
- Corticosteroide wie z.B. Betamethason, Budesonid, Cortison, Dexamethason, Hydrocortison, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison und Triamcinolon.
- Histamin H1-Rezeptorantagonisten wie z.B. Bromophtniramint, Chlorpheniramin, Dexchlorpheniramin, Triprolidin, Clemastin, Diphenhydramin, Diphenylpyralin,

Tripelennamin, Hydroxyzin, Methdilazin, Promethazin, Trimeprazin Azatadin, Cyproheptadin, Antazolin, Pheniramin, Pyrilamin, Astemizol, Terfenadin, Loratadin, Cetirizin, Desloratadin, fexofenadin, Levocetirizin.

Histamin H2-Rezeptor Antagonisten wie z.B. Cimetidin, Famotidin, und Ranitidin.

5 Protonenpumpenhemmer wie z.B. Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol.

Leukotrien Antagonisten und 5-Lipoxygenasehemmer wie z.B. Zafirlukast, Montelukast, Pranlukast und Zileuton.

Lokalanästhetika wie z.B. Ambroxol, Lidocain.

10 VR1 Agonisten und Antagonisten wie z.B. NGX-4010, WL-1002, ALGRX-4975, WL-10001, AMG-517.

Nikotinrezeptor Agonisten wie z.B. ABT-202, A-366833, ABT-594, BTG-102, A-85380, CGX1204.

P2X3-Rezeptor Antagonisten wie z.B. A-317491, ISIS-13920, AZD-9056.

15 NGF Agonisten und Antagonisten wie z.B. RI-724, RI-1024, AMG-819, AMG-403, PPH 207.

NK1 und NK2 Antagonisten wie z.B. DA-5018, R-116301, CP-728663, ZD-2249.

NMDA Antagonisten wie z.B. NER-MD-11, CNS-5161, EAA-090, AZ-756, CNP-3381.

Kaliumkanal Modulatoren wie z.B. CL-888, ICA-69673, Retigabin.

GABA Modulatoren wie z.B. Lacosamid.

20 Serotonerge und noradrenerge Modulatoren wie z.B. SR-57746, Paroxetin, Duloxetin, Clonidin, Amitriptylin, Citalopram, Flibanserin.

Anti-Migräne Therapeutika wie z.B. Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Eletriptan.

Die zur Erzielung einer schmerzstillenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt bei
25 intravenöser Gabe zweckmäßigerweise 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 1 mg/kg, und bei oraler Gabe 0.1 bis 8 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.5 bis 3 mg/kg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intranasal, durch Inhalation, transdermal oder oral verabreicht werden, wobei zur Inhalation insbesondere Aerosol-
30 formulierungen geeignet sind. Sie können gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxy-

methylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden.

5

EXPERIMENTELLER TEIL

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei Ammoniak beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von Ammoniak in Wasser. Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 µm) oder Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Alox	Aluminiumoxid
20 BOC	tert-Butoxycarbonyl
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCM	Dichlormethan
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
25 DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigester
HCl	Salzsäure
MeOH	Methanol
30 NaOH	Natronlauge
TEA	Triethylamin
tert	tertiär
TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
TFA	Trifluoressigsäure

THF Tetrahydrofuran

Folgende analytische HPLC-Methode wurde verwendet:

5 Methode 1: Säule: Zorbax Stable Bond C18, 3.5 µM, 4.6 x 75 mm
 Detektion: 230 - 360 nm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1 % Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ameisensäure
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.6
0.1	95.0	5.0	1.6
4.5	10.0	90.0	1.6
5.09	10.0	90.0	1.6
5.5	90.0	10.0	1.6

10 Methode 2: Säule: Merck Cromolith Speed ROD RP18e, 4.6 x 50 mm
 Detektion: 190 – 400 nm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1 % Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ameisensäure
 Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.5
4.5	10.0	90.0	1.5
5.0	10.0	90.0	1.5
5.5	90.0	10.0	1.5

15 Methode 3: Säule: Merck Cromolith Flash RP18e, 25 x 4.6 mm
 Detektion: 190 – 400 nm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1 % Ameisensäure
 Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ameisensäure
 Gradient:

20

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
-------------	----	----	---------------------

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	1.6
2.7	10.0	90.0	1.6
3.0	10.0	90.0	1.6
3.3	90.0	10.0	1.6

Methode 4: Säule: Waters Xbridge C18, 2.5 μ M, 3.0 x 30 mm

Detektion: 230 - 360 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1 % Ammoniak

5

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ammoniak

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.4
1.6	50.0	5.0	1.4
1.8	10.0	90.0	1.4
2.0	10.0	90.0	1.4
2.2	95	10	1.4

Methode 5: Säule: Waters Xbridge C18, 2.5 μ M, 3.0 x 30 mm

Detektion: 230 - 360 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1 % Ammoniak

10

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ammoniak

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.4
1.8	10.0	90.0	1.4
2.0	10.0	90.0	1.4
2.0	10.0	90.0	1.4

Methode 6: Säule: Waters Xbridge C18, 2.5 μ M, 3.0 x 30 mm

Detektion: 230 - 360 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1 % Ammoniak

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ammoniak

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	1.4
0.8	10.0	90.0	1.4
2.0	10.0	90.0	1.4
2.2	95.0	5.0	1.4

5

Die folgenden präparativen Methoden wurden zur Umkehrphasen-Chromatographie verwendet:

Methode 7: Säule: Varian C18 Microsorb, 10 µM, 50 x 160 mm

Detektion: UV gesteuert

10

Fließmittel A: Wasser / 0.2 % TFA

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	100.00
1.0	90.0	10.0	100.00
1.5	90.0	10.0	100.00
13.0	0	100.0	100.00
15.5	0	100.0	100.00
15.75	90.0	10.0	100.00
18.3	90.0	10.0	100.00

Methode 8: Säule: Merck Chromolith-prep RP 18 e, 100 x 25 mm

15

Detektion: UV gesteuert

Fließmittel A: Wasser / 0.1 % TFA

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % TFA

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	20.00
7.5	10.0	90.0	20.00
9.0	10.0	90.0	20.00
10.0	90.0	10.0	20.00

Methode 9: Säule: Varian Pursuit XRs, 10 µM, 50 x 250 mm

Detektion: UV gesteuert

Fließmittel A: Wasser / 0.2 % TFA

5

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	100.00
1.0	90.0	10.0	100.00
1.5	90.0	10.0	100.00
13.0	0	100.0	100.00
15.5	0	100.0	100.00
15.75	90.0	10.0	100.00
18.3	90.0	10.0	100.00

Methode 10: Säule: Varian C18 Pursuit XRs, 10 µM, 50 x 250 mm

Detektion: UV gesteuert

Fließmittel A: Wasser / 0.2 % Ammoniak

10

Fließmittel B: Acetonitril

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	100.00
1.0	90.0	10.0	100.00
1.5	90.0	10.0	180.00
13.0	0	100.0	180.00
15.5	0	100.0	180.00

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
15.75	90.0	10.0	180.00
19.0	90.0	10.0	180.00

Methode 11: Säule: Waters XBridge C18, 5 μ M, 50 x 150 mm

Detektion: MS oder UV gesteuert

Fließmittel A: Wasser / 0.3 % Ammoniak

Fließmittel B: Acetonitril

5

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	90.0	10.0	120.00
2.0	90.0	10.0	120.00
9.0	5.0	95.0	120.00
15.0	5.0	95.0	120.00
15.5	95.0	5.0	120.00
17.5	95.0	5.0	120.00

Methode 12: Säule: Varian Microsorb C18, 10 μ M, 50 x 160 mm

Detektion: MS oder UV gesteuert

Fließmittel A: Wasser / 0.1 % TFA

10

Fließmittel B: Methanol

Gradient:

Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	150.00
1.15	95.0	5.0	150.00
12.4	2.0	98.0	150.00
14.0	2.0	98.0	150.00
14.05	95.0	5.0	150.00
15.3	95.0	5.0	150.00

Die folgenden HPLC-Methoden wurden zur präparativen Enantiomerentrennung verwendet:

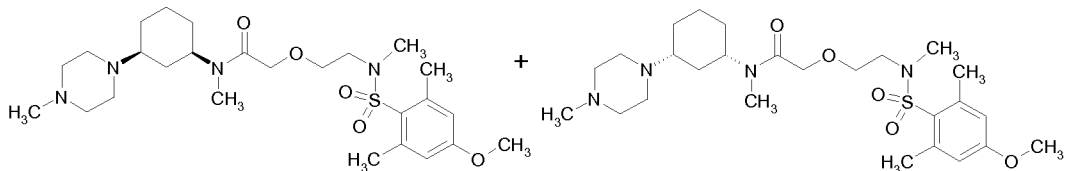
5 Methode 13: Säule: Daicel OJ-H, 250 x 4.6 mm, 5 µm
 Detektion: 230 – 360 nm
 Fließmittel: n-Hexan + 0.2 % Diethylamin / Ethanol = 70:30
 Flußrate: 12 ml/min
 Gradient: isokratisch

10 Methode 14: Säule: Daicel AD-H, 250 * 4,6 mm, 5 µm, 10 °C
 Detektion: 230 -360 nm
 Fließmittel: n-Hexan + 0,2 % Diethylamin / i-Propyl = 85 :15
 Flußrate: 1 ml/min
 Gradient: isokratisch

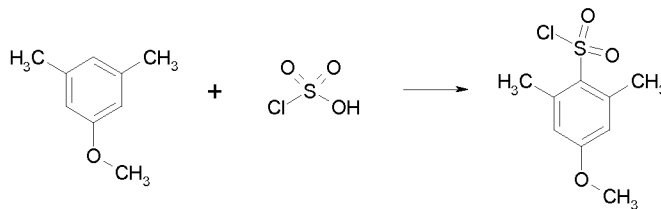
Folgende Mikrowellen-Apparatur wurde verwendet: Biotage EmrysOptimizer™

15 **Herstellung der Endverbindungen**

Beispiel 1



20 1a)



25 Eine Mischung aus 2.0 g (14.69 mmol) 3,5-Dimethylanisol und 20 ml Dichlormethan wurde unter Eisbadkühlung mit 5.85 ml (88.0 mmol) Chlorsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde danach 20 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 50 ml Eiswasser gegossen. Man extrahierte mit 100 ml Dichlormethan. Die

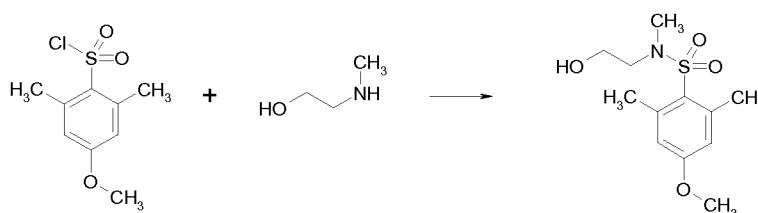
organischen Extrakte wurden mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.

$C_9H_{11}ClO_3S$ (234.70)

$[M+H]^+ = 234/236$

- 5 DC: Kieselgel, Petrolether / Ethylacetat 9:1, Rf-Wert = 0.46

1b)



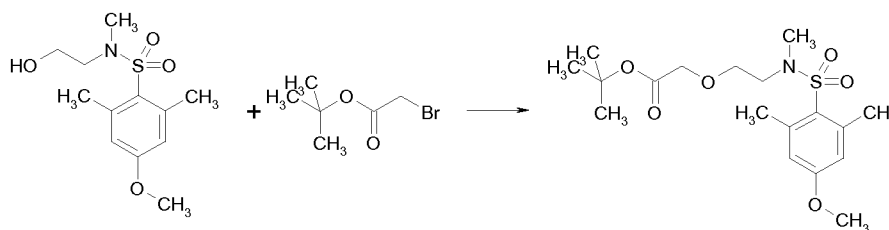
- 1.69 g (21.1 mmol) N-Methylaminoethanol (BASF) und 6.68 ml (47.9 mmol) Triethylamin wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0°C wurden 4.50 g (19.2 mmol) Produkt aus 1a) gelöst in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Man entfernte die Kühlung und rührte 1.5 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 1N Salzsäure und 5-prozentiger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.

- 15 $C_{12}H_{19}NO_4S$ (273.35)

$[M+H]^+ = 274$

DC: Kieselgel, Dichlormethan / Ethanol 19:1, Rf-Wert = 0.43

1c)



20

- Eine Mischung aus 5.15 g (18.8 mmol) Produkt aus 1b), 1.75 g (6.60 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid (Fluka) und 80 ml Toluol wurde bei 0°C zuerst mit 100 ml 35%iger Natronlauge, dann mit 4.18 ml (28.3 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester in 20 ml Toluol versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Diethylether verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die organische Phase viermal mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im
- 25

Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulen-

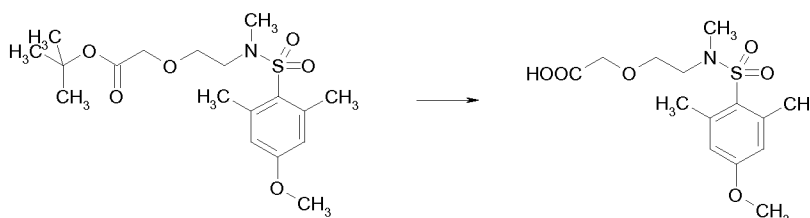
chromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Petrolether / Ethylacetat 4:1) gereinigt.

$C_{18}H_{29}NO_6S$ (387.49)

$[M+H]^+ = 388$

5 DC: Kieselgel, Petrolether / Ethylacetat 7:3, Rf-Wert = 0.59

1d)



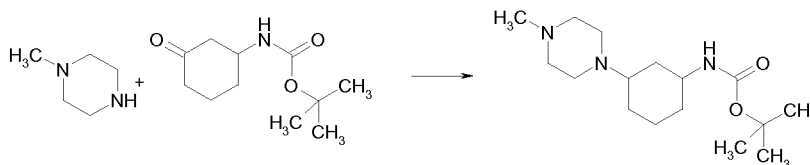
Eine Mischung aus 6.80 g (17.6 mmol) Produkt 1c), 8 ml TFA und 100 ml Dichlormethan
 10 wurde 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde danach
 im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Man versetzte den Rückstand mit 1 N Natron-
 lauge und extrahierte zweimal mit Ethylacetat (organische Extrakte verworfen). Die
 wässrige Phase wurde mit 2M Salzsäure angesäuert, dann nochmals mit Ethylacetat
 extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat
 15 getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt.

$C_{14}H_{21}NO_6S$ (331.29)

$[M+H]^+ = 332$

analytische HPLC (Methode 1): Retentionszeit = 3.4 min

20 1e)



2.6 ml (23.4 mmol) 1-Methylpiperazin, 1.0 g (4.69 mmol) 3-Amino-N-tert-butyloxycarbonyl-
 cyclohexanon (AB Chem) und 2.7 ml (49 mmol) Eisessig wurden in 10 ml Methanol gelöst
 und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach gab man portionsweise 1.99 g
 25 (9.38 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zu und rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur.
 Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Hydrogencarbonatlösung versetzt und mit
 Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum vom Lösungsmittel

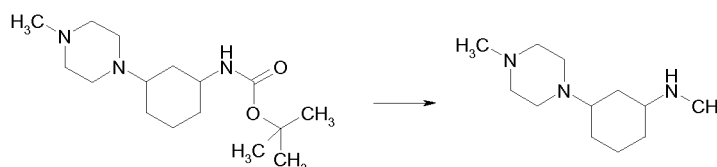
befreit und der Rückstand an RP-Phase (Varian C18 XRS, präparative HPLC-Methode 10) chromatographiert.

$C_{16}H_{31}N_3O_2$ (297.44)

$[M+H]^+ = 298$

5

1f)



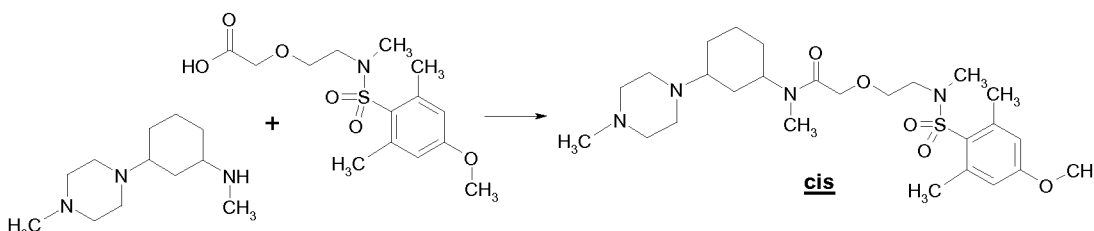
8.57 ml (8.57 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Toluol wurden in
10 8 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur langsam mit 850 mg (2.86 mmol) Produkt 1e) gelöst in 2 ml THF versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei 75°C gerührt. Anschließend gab man 1 N Natronlauge zu und Wasser. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeeengt.

$C_{12}H_{25}N_3$ (211.35)

15 $[M+H]^+ = 212$

analytische HPLC (Methode 2): Retentionszeit = 0.29 min

1g)



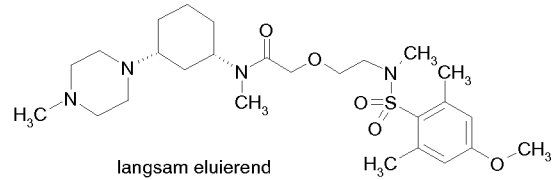
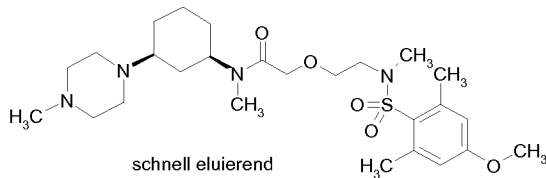
20 360 mg (1.01 mmol) Produkt 1d), 384 mg (1.20 mmol) TBTU und 151 μ l (1.09 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF gelöst und 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 460 mg (2.18 mmol) Produkt 1f) zugegeben. Man rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur und entfernte anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Zur Trennung des *cis/trans*-Gemisches wurde der Rückstand an RP-Phase (Merck Chromolith Speed ROD) chromatographiert (Wasser + 0.1% Ameisensäure / Acetonitril +
25 0.1% Ameisensäure = 90:10 -> 0:100). Man erhielt so das racemische Gemisch der *cis*-Isomeren:

$C_{26}H_{44}N_4O_5S$ (524.72)

$[M+H]^+ = 525$

analytische HPLC (Methode 2): Retentionszeit = 1.53 min

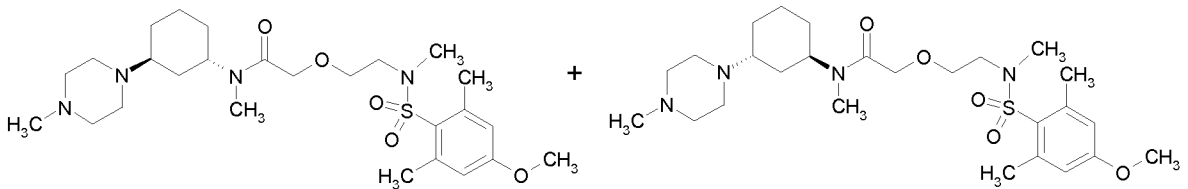
5 1h)



31 mg Produkt 1g (*cis*-Diastereomer) wurden nach HPLC-Methode 13 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt.

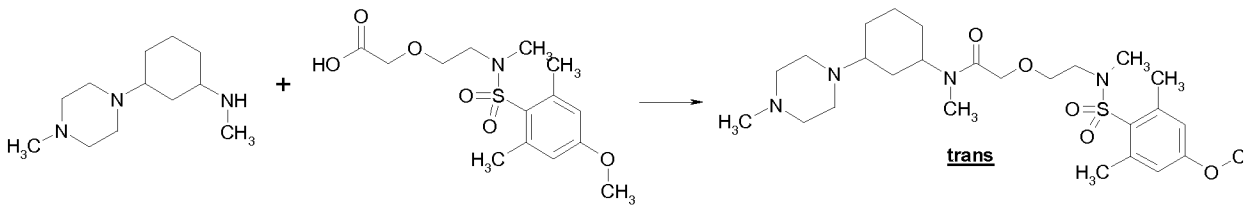
10 HPLC (Methode 13): Retentionszeiten = 7.3 min (schnell eluierendes Enantiomer), 9.7 min (langsam eluierendes Enantiomer)

Beispiel 2



15

2a)



20 Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 1d) und Produkt 1f) hergestellt. Zur Trennung des *cis/trans*-Gemisches wurde der Rückstand an RP-Phase (Merck Chromolith Speed ROD) chromatographiert (Wasser + 0.1% Ameisensäure / Acetonitril + 0.1% Ameisensäure = 90:10 -> 0:100). Man erhielt so das racemische Gemisch der *trans*-Isomeren:

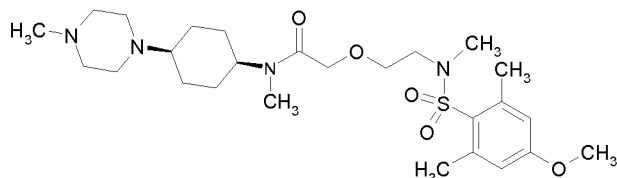
trans-Diastereomer:

$C_{26}H_{44}N_4O_5S$ (524.72)

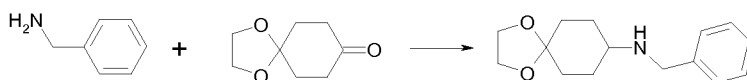
$[M+H]^+ = 525$

analytische HPLC (Methode 2): Retentionszeit = 1.41 min

5 Beispiel 3



10 3a)



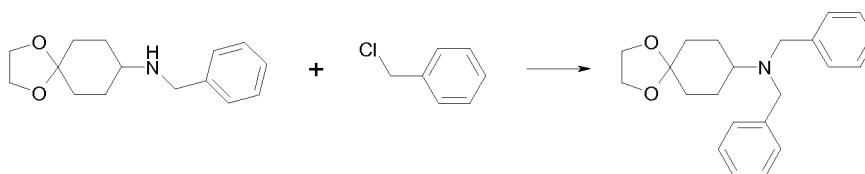
110 ml (1 mol) Benzylamin und 156.2 g (1 mol) Cyclohexandion-monoethylenketal, gelöst in 0.8 l Toluol, wurden 2 h am Wasserabscheider gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand in 1 l EtOH aufgenommen. Die Lösung wurde bei 15-20°C portionsweise mit 23 g (0.61 mol) Natriumborhydrid versetzt und über Nacht gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt und zweimal mit je 400 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert.

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247.33)

20 $[M+H]^+ = 248$

Siedetemperatur = 125-127°C (bei 0.06 mbar)

25 3b)



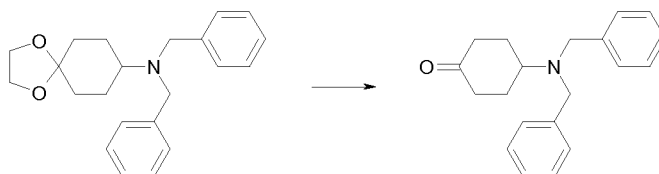
208 g (0.84 mol) Produkt 3a), 114 g (0.9 mol) Benzylchlorid, 138 g (1.0 mol) Kaliumcarbonat und 14 g (0.08 mol) Kaliumjodid wurden in 400 ml *N*-Methylpyrrolidon suspendiert und 24 h bei 80 °C gerührt. Danach wurde der Ansatz abgekühlt und mit 5 l

Wasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Die Kristalle wurden aus MeOH umkristallisiert.

$C_{20}H_{23}NO$ (293.40)

5

3c)

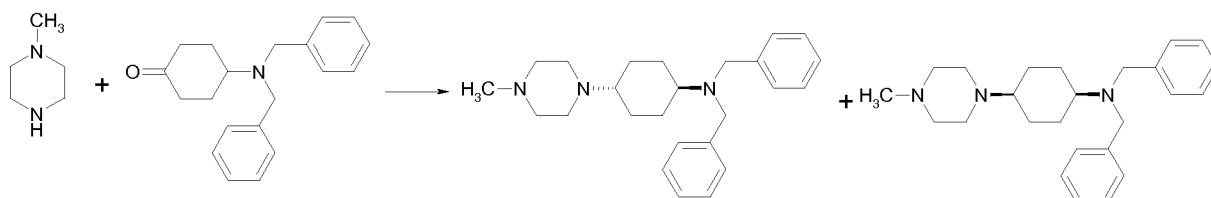


200g (0.44 mol) Produkt 3c) wurden in 400 ml Wasser suspendiert, mit 100 ml 37 %iger Salzsäure versetzt und bei 60°C 2 h gerührt. Danach wurde die Lösung abgekühlt und mit 100 g (1.45 mol) Kaliumcarbonat alkalisch gestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Kristalle wurden dann in DCM gelöst, das organische Lösungsmittel getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde aus Petrol-
 ether kristallisiert.

$C_{20}H_{23}NO$ (293.40)

15 $[M+H]^+ = 294$

3d)

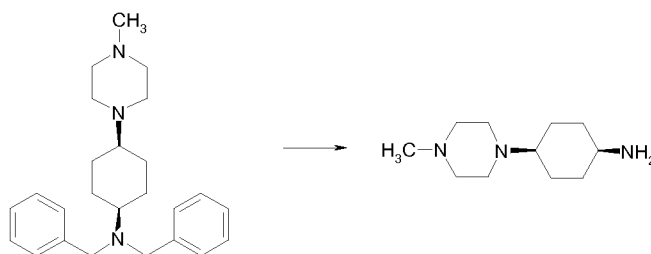


1 ml (9.02 mmol) 1-Methylpiperazin und 2.65 g (9.02 mmol) Produkt 3c) wurden in 40 ml THF gelöst und 1 h bei 50°C gerührt. Danach wurden bei RT 2.87 g (13.52 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und anschließend 2 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde dann mit ca. 150 ml DCM versetzt, mit $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt und nochmals dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde über präparative HPLC (Methode 10) gereinigt.

25 $C_{25}H_{35}N_3$ (377.57)

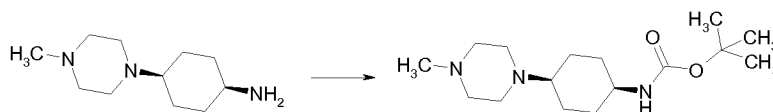
$[M+H]^+ = 378$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.68 min

3e)

644 mg (1.063 mmol) Produkt 3d) (*cis*-Isomer) wurden in 25 ml MeOH gelöst und mit 150 mg Katalysator Palladium/C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei RT und 50 psi
 5 in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft.

 $C_{11}H_{23}N_3 \times 2C_2HF_3O_2$ (425.37)

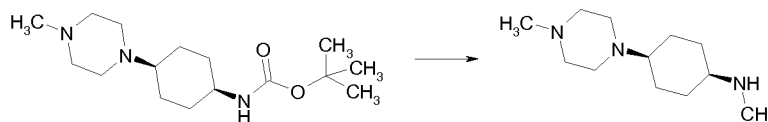
 $[M+H]^+ = 198$
10 3f)

384 mg (0.9 mmol) Produkt 3e) und 0.63 ml (4.51 mmol) TEA wurden in 5 ml DMF gelöst und mit 223.4 mg Di-tert-butyl-dicarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand
 15 über präparative HPLC (Methode 11) gereinigt.

 $C_{16}H_{31}N_3O_2$ (297.44)

 $[M+H]^+ = 298$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.29 min

20 3g)

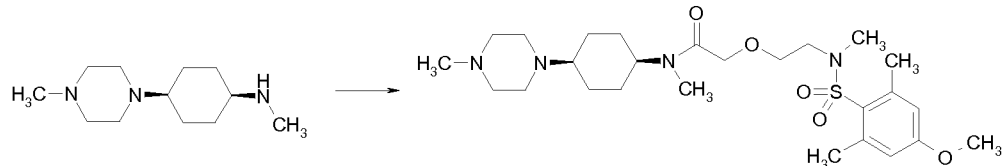
Zu 1.61 ml (1.61 mmol) einer 1M Lithiumaluminumhydrid-Lösung in THF wurden bei RT unter Stickstoffatmosphäre 160 mg Produkt 3f), gelöst in 10 ml THF, langsam zutropft und anschließend 3.5 h bei 75°C gerührt. Dann wurde die abgekühlte Lösung mit wenig
 25 Wasser verrührt, mit 4 ml 1M NaOH versetzt und filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft.

$C_{12}H_{25}N_3$ (211.35)

$[M+H]^+ = 212$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.30 min

5 3h)



Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 1d) und Produkt 3g) hergestellt.

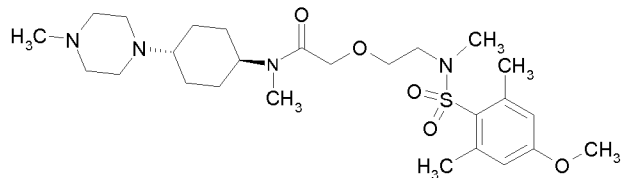
$C_{26}H_{44}N_4O_5S \times 2C_2HF_3O_2$ (752.76)

10 $[M+H]^+ = 525$

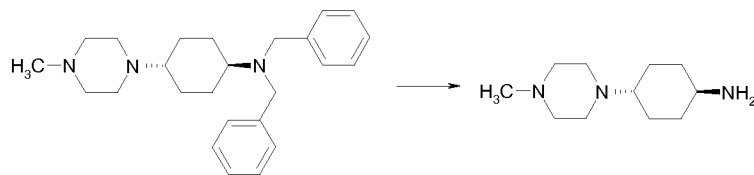
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.41 min

Beispiel 4

15



4a)

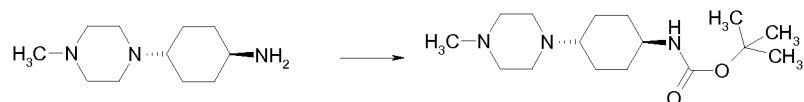


Analog Beispiel 3e) wurde die Titelverbindung aus Produkt 3d) (*trans*-Isomer) hergestellt.

20 $C_{11}H_{23}N_3 \times 2C_2HF_3O_2$ (425.37)

$[M+H]^+ = 198$

4b)

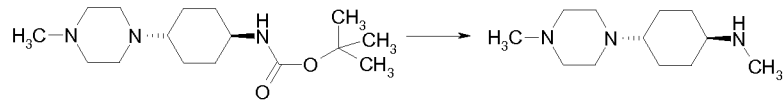


Analog Beispiel 3f) wurde die Titelverbindung aus Produkt 4a) hergestellt.

$C_{16}H_{31}N_3O_2$ (297.44)

$[M+H]^+ = 298$

5 4c)



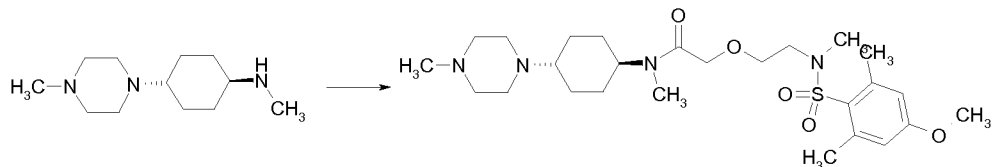
Analog Beispiel 3g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 4b) hergestellt.

$C_{12}H_{25}N_3$ (211.35)

$[M+H]^+ = 212$

10

4d)



Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 1d) und Produkt 4c) hergestellt.

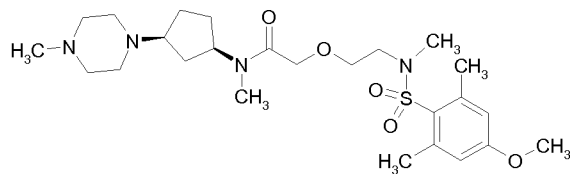
15 $C_{26}H_{44}N_4O_5S$ (524.72)

$[M+H]^+ = 525$

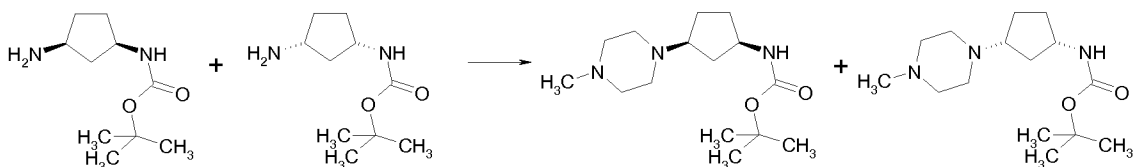
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.32 min

Beispiel 5

20



5a)



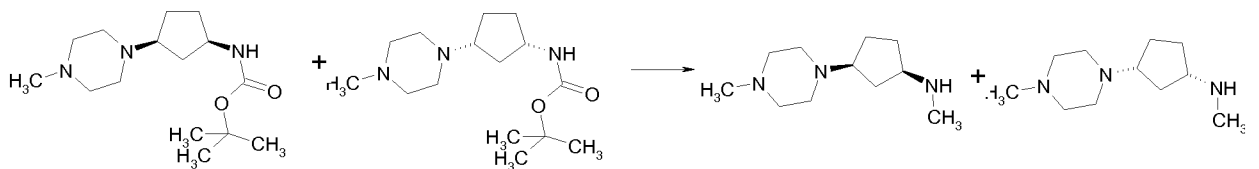
0.5 g (2.5 mmol) 3-Amino-cyclopentyl-carbaminsäure-tert-butylester (racemisch *cis*), 1.73 g (12.5 mmol) Kaliumcarbonat und 0.01 g Kaliumjodid wurden in 20 ml Acetonitril suspendiert. Anschließend wurde 0.48 g (2.5 mmol) Bis-(2-chlor-ethyl)-methylamin-Hydrochlorid zugegeben und 4 h unter Rückfluß gekocht. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt war, wurde mit DCM verdünnt und mit 1 M HCl extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde über präparative HPLC (Methode 8) gereinigt.

$C_{15}H_{29}N_3O_2$ (283.41)

$[M+H]^+ = 201$

10

5b)

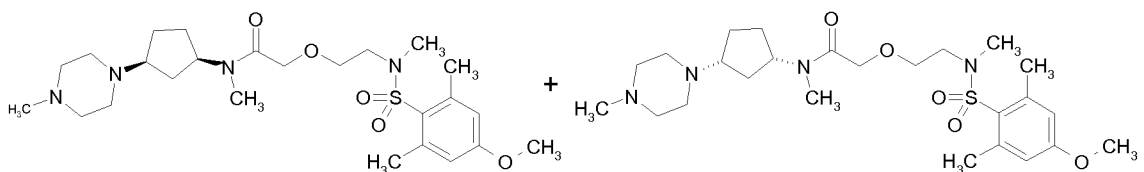


Analog Beispiel 3g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 5a) hergestellt.

$C_{11}H_{23}N_3$ (197.32)

15 $[M+H]^+ = 198$

5c)



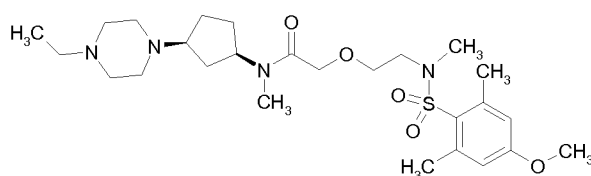
20 Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 5b) und Produkt 1d) als racemisches Gemisch der beiden *cis*-Isomeren hergestellt.

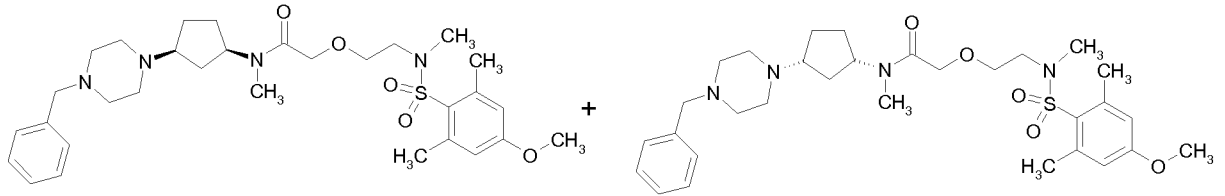
$C_{25}H_{42}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (624.71)

$[M+H]^+ = 511$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.43 min

25 Beispiel 6

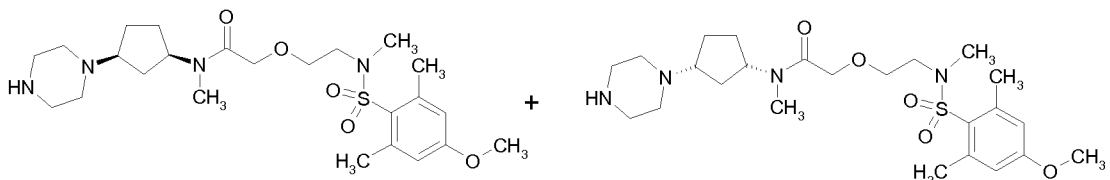


6a)

Die Titelverbindung wurde analog Beispiel 1g) als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren
5 hergestellt.

$C_{31}H_{46}N_4O_5S$ (586.79)

$[M+H]^+ = 587$

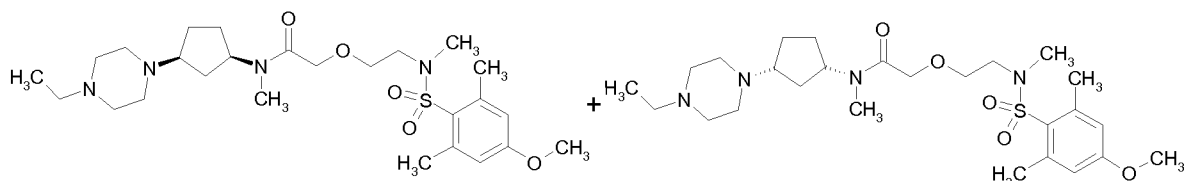
6b)

10

156 mg (0.266 mmol) Produkt 6c) wurden in 5 ml MeOH gelöst und mit 50 mg Katalysator
Palladium/C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT und 50 psi in einer
Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und
das Filtrat eingedampft. Man erhielt so die Titelverbindung als racemisches Gemisch der
15 *cis*-Isomeren.

$C_{24}H_{40}N_4O_5S$ (496.66)

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.39 min

6c)

20

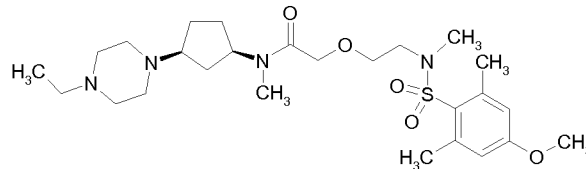
75 mg (0.15 mmol) Produkt 6b) wurden in 1 ml Acetonitril gelöst und mit 0.054 ml (0.39
mmol) TEA versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei RT gerührt, dann 16.5 mg
(0.15 mmol) Bromethan zugetropft und anschließend 24 h bei RT gerührt. Der Ansatz
wurde über präparative HPLC gereinigt (Methode 8) gereinigt. Man erhielt so die Titelver-
25 bindung als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.

$C_{26}H_{44}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (638.74)

$[M+H]^+ = 525$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.41 min

5 6d)



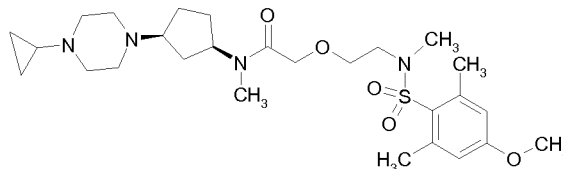
Produkt 6c) (racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren) wurde nach HPLC-Methode 13 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als langsam eluierendes Enantiomer.

10 $C_{26}H_{44}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (638.74)

$[M+H]^+ = 525$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 17.92 min

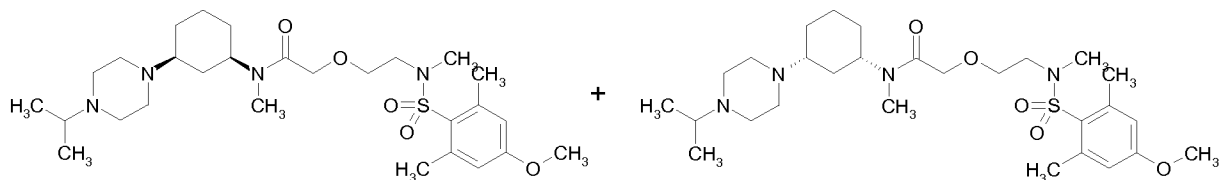
Beispiel 7



15

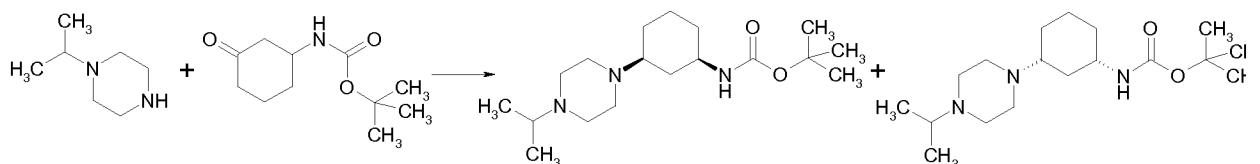
Die Titelverbindung kann analog Beispiel 5 hergestellt werden.

Beispiel 8



20

8a)



Analog zu Beispiel 1e) wurde die Titelverbindung als Diastereomergemisch aus 1-Isomer

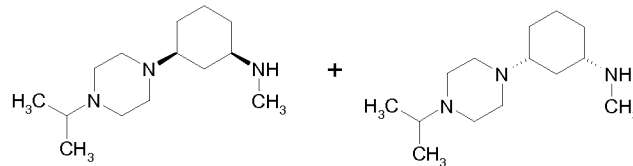
propylpiperazin und tert-Butyl-3-oxo-cyclohexylcarbamate hergestellt. Mittels präparativer HPLC (Methode 11) wurden die *cis*-Isomeren als Racemat isoliert und gereinigt.

$C_{18}H_{35}N_3O_2$ (325.49)

$[M+H]^+ = 326$

5

8b)

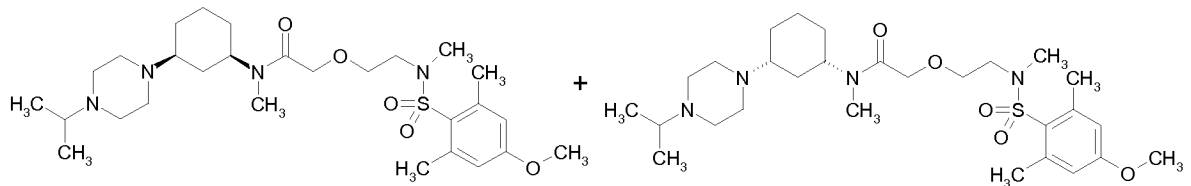


Analog Beispiel 3g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 8a) hergestellt.

$C_{14}H_{29}N_3$ (239.40)

10 $[M+H]^+ = 240$

8c)



Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung als Gemisch der *cis*-Isomeren aus Produkt

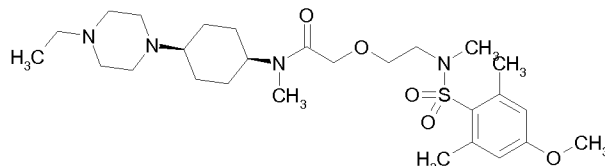
15 8b) und Produkt 1d) hergestellt.

$C_{28}H_{48}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (666.79)

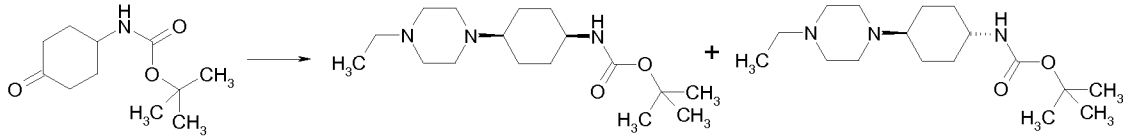
$[M+H]^+ = 553$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.44 min

20 Beispiel 9



9a)



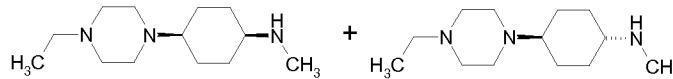
- 0.3 g (1.41 mmol) *N*-4-BOC-Aminocyclohexanon und 0.18 ml (1.41 mmol) *N*-Ethylpiperazin wurden in 5 ml THF vorgelegt und mit 0.08 ml (1.41 mmol) Eisessig versetzt. Nach ca. 30 Minuten wurden 0.6 g (2.81 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Danach wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril verrieben und vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt.

$C_{17}H_{33}N_3O_2$ (311.46)

$[M+H]^+ = 312$

- analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.45 min

9b)

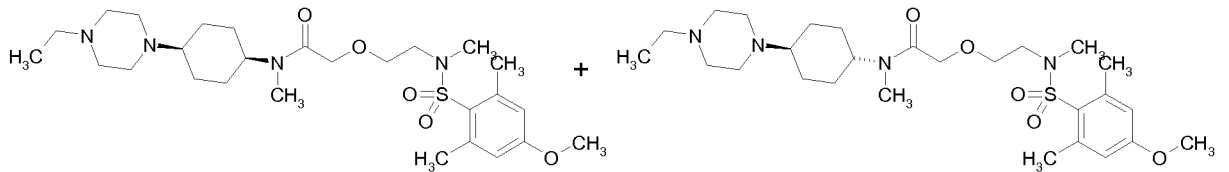


- Analog Beispiel 3g) wurde die Titelverbindung als *cis/trans*-Isomerengemisch aus Produkt 9a) hergestellt.

$C_{13}H_{27}N_3$ (225.37)

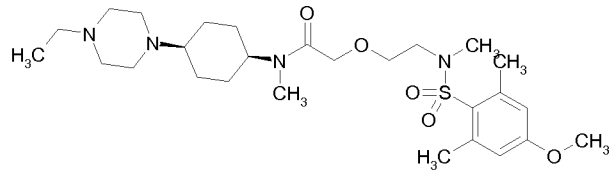
$[M+H]^+ = 226$

9c)



- Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 9b) und Produkt 1d) als *cis/trans*-Isomerengemisch hergestellt.

9d)

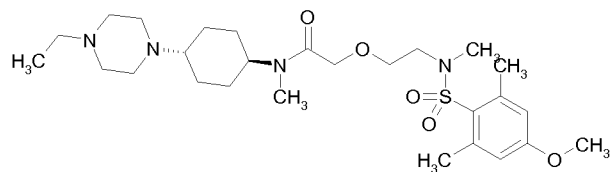


Aus dem Gemisch 9c) wurde die Titelverbindung mittels präparativer HPLC (Methode 9) abgetrennt.

$C_{27}H_{46}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (652.77) *cis*-Produkt

5 analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.43 min

Beispiel 10



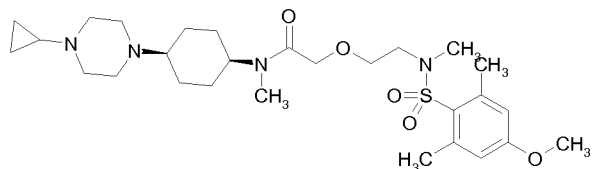
Aus dem Gemisch 9c) wurde die Titelverbindung mittels präparativer HPLC (Methode 9) abgetrennt.

10

$C_{27}H_{46}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (652.77) *trans*-Produkt

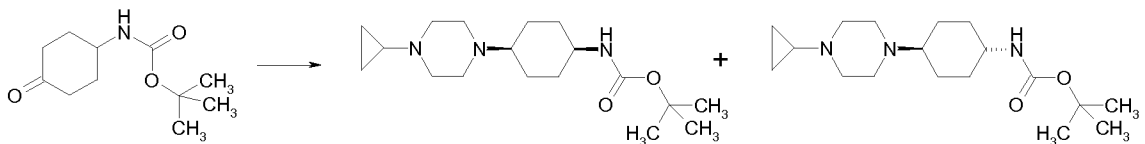
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.33 min

Beispiel 11



15

11a)



20

Analog Beispiel 9a) wurde die Titelverbindung aus *N*-4-BOC-Aminocyclohexanon und *N*-Cyclopropylpiperazin als *cis/trans*-Isomerengemisch hergestellt.

$C_{18}H_{33}N_3O_2$ (323.47)

$[M+H]^+ = 324$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.08 min

11b)

5

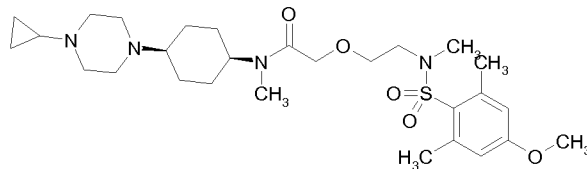


Analog Beispiel 3g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 11a) als *cis/trans*-Isomerengemisch hergestellt.

$C_{14}H_{27}N_3$ (237.38)

10

11c)



Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 11b) und Produkt 1d) hergestellt. Das *cis*-Isomer wurde mittels HPLC (Methode 9) isoliert.

15

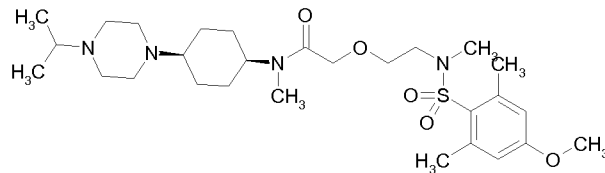
$C_{28}H_{46}N_4O_5S$ (550.76)

$[M+H]^+ = 551$

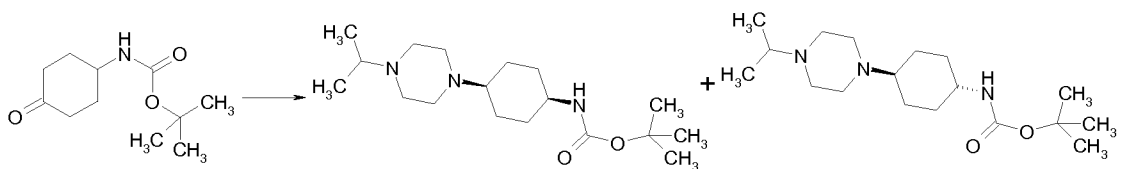
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.57 min

20

Beispiel 12



12a)

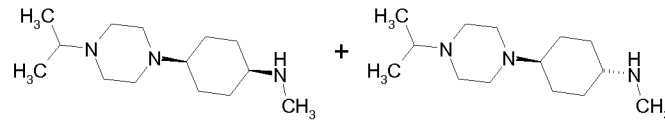


Analog Beispiel 9a) wurde die Titelverbindung aus *N*-4-BOC-Aminocyclohexanon und *N*-Isopropylpiperazin als *cis/trans*-Isomerengemisch hergestellt.

$C_{18}H_{35}N_3O_2$ (325.49)

5 $[M+H]^+ = 326$

12b)



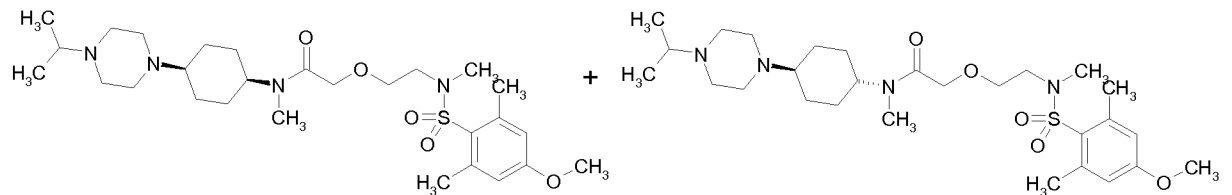
Analog Beispiel 3g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 12a) als *cis/trans*-Isomerengemisch hergestellt.

10

$C_{14}H_{29}N_3$ (239.40)

$[M+H]^+ = 240$

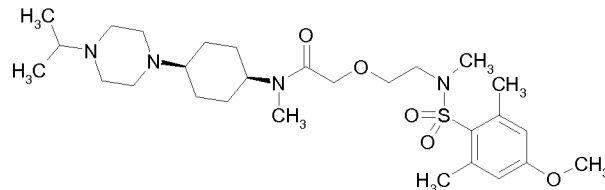
12c)



15

Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 12b) und Produkt 1d) als *cis/trans*-Isomerengemisch hergestellt.

20 12d)

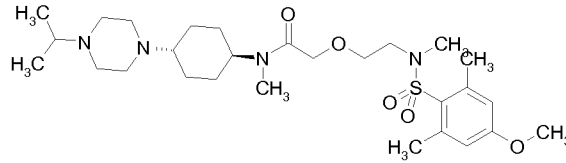


Aus dem Gemisch 12c) wurde die Titelverbindung mittels HPLC isoliert.

$C_{28}H_{48}N_4O_5S$ (55277) *cis*-Produkt

25 $[M+H]^+ = 553$

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.87 min

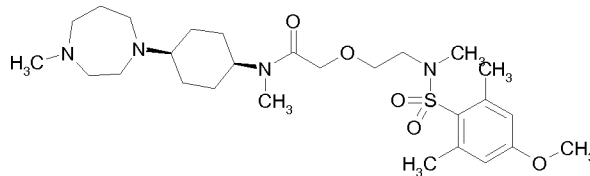
Beispiel 13

Aus dem Gemisch 12c) wurde die Titelverbindung mittels HPLC isoliert.

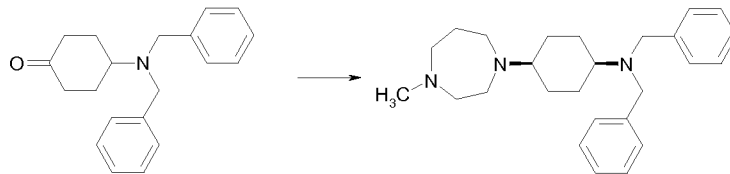
5 $C_{28}H_{48}N_4O_5S$ (552.77) *trans*-Produkt

$[M+H]^+ = 553$

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.66 min

Beispiel 14

10

14a)

Zu 90 mg (2.38 mmol) Natriumborhydrid in ca. 3 ml THF wurden 1,1 ml (6.87 mmol)

15 2-Ethylenhexansäure langsam zugetropft und anschließend über Nacht bei RT gerührt.

Die so hergestellte Hydridlösung wurde zu einer Lösung von 0.27 ml (2.19 mmol)

N-Methylhomopiperazin und 642 mg (2.19 mmol) 4-Dibenzylamino-cyclohexanon in ca.

27 ml THF langsam zugetropft und 2 h bei RT gerührt. Danach wurde das Gemisch

eingeeengt und aus dem so erhaltenen Rohprodukt die Titelverbindung als *cis*-Isomer

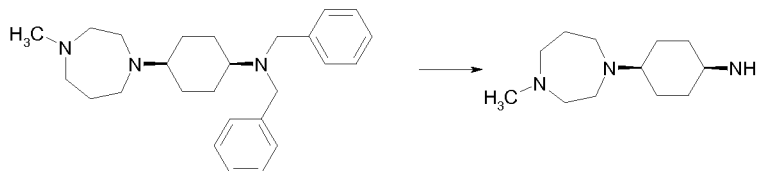
20 mittels HPLC (Methode 11) isoliert.

$C_{26}H_{37}N_3$ (391.59)

$[M+H]^+ = 392$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.30 min

25 14b)



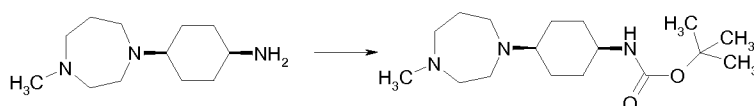
Analog Beispiel 3e) wurde die Titelverbindung aus Produkt 14a) hergestellt.

$C_{12}H_{25}N_3$ (211.35)

$[M+H]^+ = 212$

5

14c)



Eine Lösung von 135 mg (0.64 mmol) Produkt 14b), 160 mg (0.73 mmol) BOC-Anhydrid und 0.09 ml (0.65 mmol) TEA in 10 ml Methanol wurde 48 h bei RT gerührt. Danach

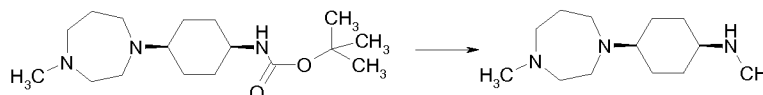
10 wurde das Gemisch eingeeignet und das Produkt mittels HPLC isoliert.

$C_{17}H_{33}N_3O_2$ (311.46)

$[M+H]^+ = 312$

analytische HPLC (Methode 4): Retentionszeit = 1.21 min

15 14d)



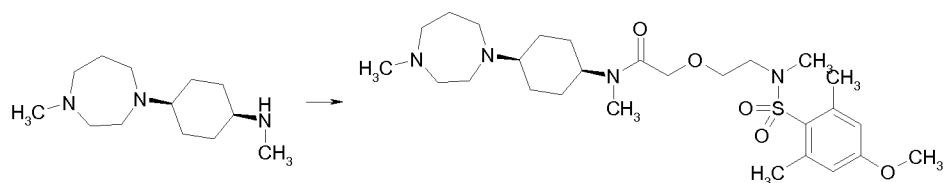
Zu 0.18 g (0.58 mmol) Produkt 14c) in 10 ml THF wurde 1 ml (2 mmol) 2M Lithium-aluminiumhydridlösung in THF langsam zugegeben und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde der Ansatz abgekühlt und langsam mit wenig Wasser versetzt. Der

20 ausgefallene Rückstand wurde abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

$C_{13}H_{27}N_3$ (225.37)

$[M+H]^+ = 226$

25 14e)



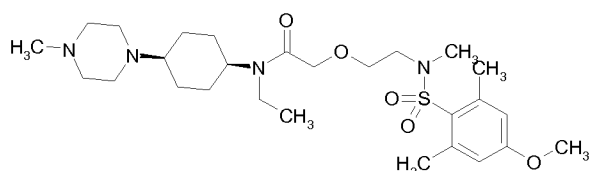
Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 14d) und Produkt 1d) hergestellt.

$C_{27}H_{46}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (652.77)

5 $[M+H]^+ = 539$

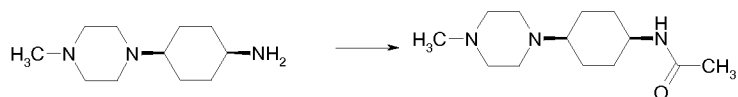
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.29 min

Beispiel 15



10

15a)



844 mg (1.57 mmol) Produkt 3e), 0.11 ml (1.57 mmol) Acetylchlorid und 1.36 ml (7.82 mmol) DIPEA wurden in 20 ml DCM gelöst und 2 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel eingeeengt und der Rückstand über präparative HPLC (Methode 10) gereinigt.

15

$C_{13}H_{25}N_3O$ (239.36)

$[M+H]^+ = 240$

15b)



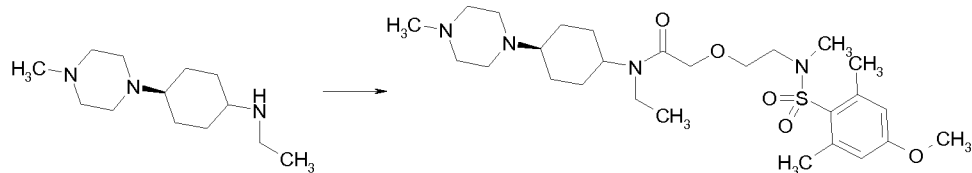
Zu 0.69 ml (1.4 mmol) einer 2M Lithiumaluminiumhydridlösung in THF wurden 124 mg (0.52 mmol) Produkt 15a), gelöst in 10 ml THF, langsam zugetropft. Der Ansatz wurde 4 h bei 75°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit etwas Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

25

$C_{13}H_{27}N_3$ (225.37)

$[M+H]^+ = 226$

15c)



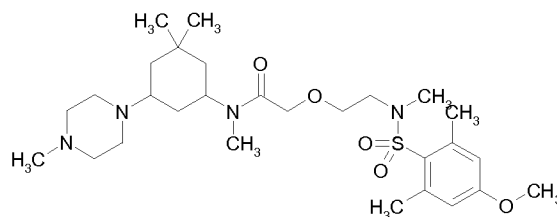
Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 1d) und Produkt 15g) hergestellt.

$C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74)

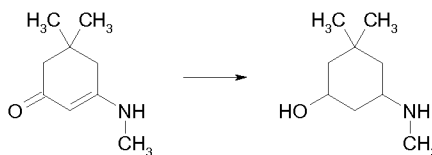
$[M+H]^+ = 539$

10 analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.47 min

Beispiel 16



15 16a)

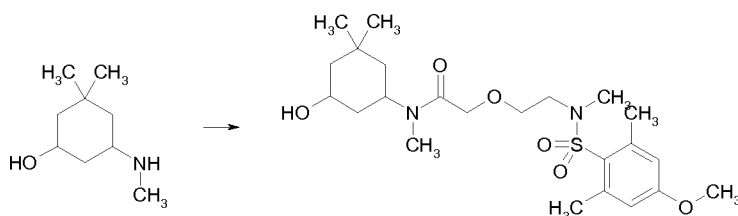


1 g (6.53 mmol) 5,5-Dimethyl-3-(Methylamino)-2-cyclohexen-1-on, gelöst in 15 ml EtOH, wurden mit 100 mg Raney-Nickel versetzt und 24 h bei RT hydriert. Dann wurde der Ansatz auf 50°C erwärmt und weitere 24 h hydriert. Danach wurde Palladium/Kohle zugesetzt und weitere 24 h bei RT hydriert. Zuletzt wurden 3 ml 6 M NaOH zugefügt und wieder 24 h hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_9H_{17}NO$ (155.24)

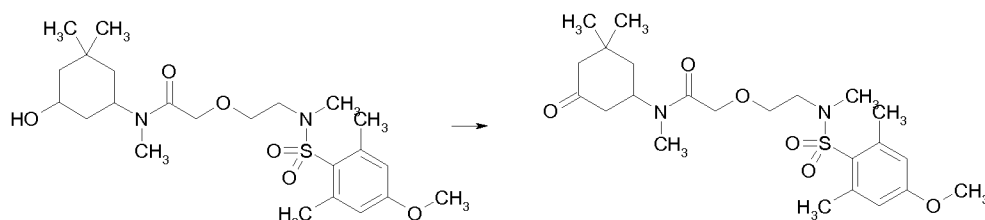
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.61 min

25

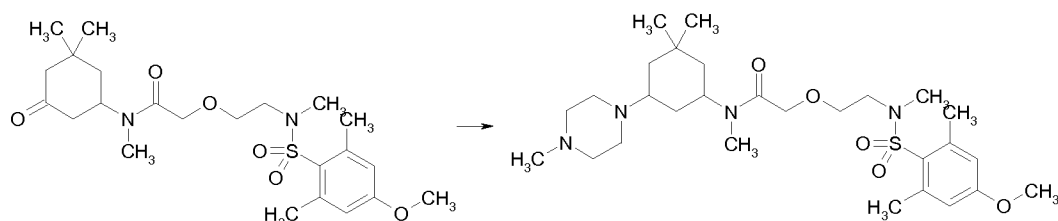
16b)

Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 16a) und Produkt 1d) hergestellt.

- 5 $C_{23}H_{38}N_2O_6S$ (470.62)
 $[M+H]^+ = 471$

16c)

- 10 Zu einer Lösung von 42 mg (0.09 mmol) Produkt 16b) in 5 ml Acetonitril wurden 42 mg (0.1 mmol) Dess-Martin-Periodinan zugesetzt und bei RT gerührt. Nach beendeter Oxidation wurde der Ansatz mit etwas Wasser versetzt und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit DCM verrieben und vom ausgefallenen Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt.
- 15 $C_{23}H_{36}N_2O_6S$ (468.61)
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 2.22 min

16d)

- 20 Zu einer Lösung von 43 mg (0.092 mmol) Produkt 16c) und 10.2 μ l (0.092 mmol) 1-Methylpiperazin in 5 ml wasserfreiem THF wurden 5.25 μ l (0.092 mmol) Essigsäure gegeben und 30 min bei RT gerührt. Danach wurden 58.34 mg (0.28 mmol) Natriumtri-acetoxyborhydrid zugefügt und 24 h bei RT weitergerührt. Anschließend wurden innerhalb

einer Woche mehrmals einige Tropfen 1-Methylpiperazin, Essigsäure, Natriumtriacetox-
borhydrid und nach 4 Tagen Molekularsieb zugefügt. Danach wurden das Molekularsieb
und der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und das Filtrat
eingengt. Der Rückstand wurde mit DCM und Natriumhydrogencarbonatlösung
5 ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Magnesiumsulfat getrocknet
und einrotiert. Der Rückstand wurde über präparative HPLC (Methode 9) gereinigt.

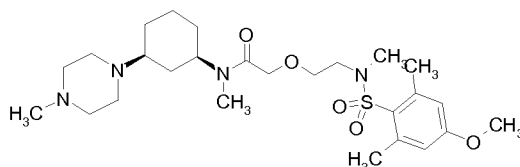
$C_{28}H_{48}N_4O_5S$ (552.77)

$[M+H]^+ = 553$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.76 min

10

Beispiel 17



15

Produkt 1g) (racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren) wurde nach HPLC-Methode 13 an
chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als das
schnell eluierende Enantiomer.

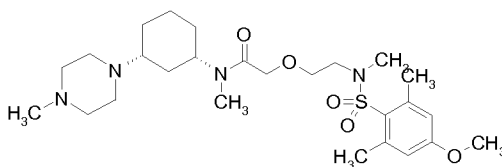
$C_{26}H_{44}N_4O_5S$ (524.72)

$[M+H]^+ = 525$

HPLC (Methode 13): Retentionszeit = 7.3 min

20

Beispiel 18



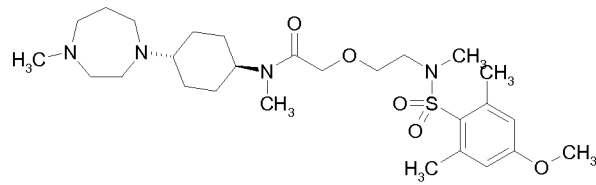
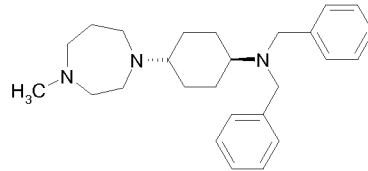
Produkt 1g) (racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren) wurde nach HPLC-Methode 13 an
chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als das
langsam eluierende Enantiomer.

25

$C_{26}H_{44}N_4O_5S$ (524.72)

$[M+H]^+ = 525$

HPLC (Methode 13): Retentionszeit = 9.7 min

Beispiel 1919a)

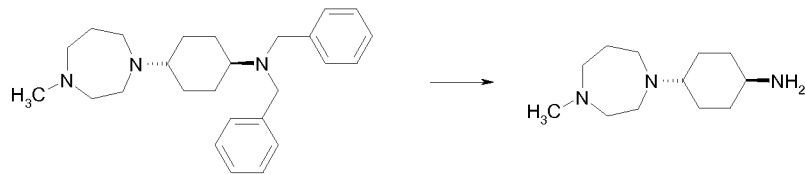
5

Aus dem Rohprodukt 14a) wurde das *trans*-Isomer chromatographisch isoliert (präparative HPLC-Methode 11).

$C_{26}H_{37}N_3$ (391.59) *trans*-Verbindung

$[M+H]^+ = 392$

10

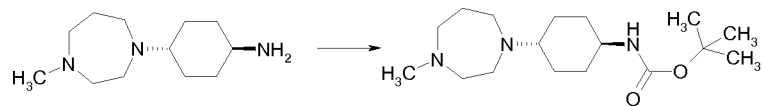
19b)

Analog Beispiel 3e) wurde die Titelverbindung aus Produkt 19a) hergestellt.

$C_{12}H_{25}N_3 \times 3 HCl$ (320.73)

15

$[M+H]^+ = 212$

19c)

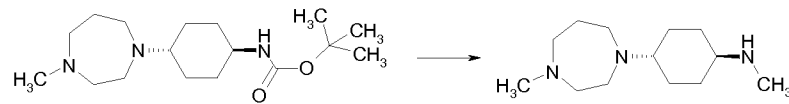
Analog Beispiel 14c) wurde die Titelverbindung aus Produkt 19b) hergestellt.

20

$C_{17}H_{33}N_3O_2 \times 3 HCl$ (420.85)

$[M+H]^+ = 312$

19d)



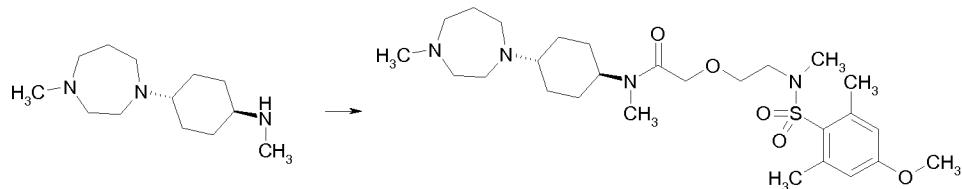
Analog Beispiel 14d) wurde die Titelverbindung aus Produkt 19c) hergestellt.

$C_{17}H_{33}N_3O_2 \times 3 HCl$ (420.85)

$C_{13}H_{27}N_3$ (225.37)

5 analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.304 min

19e)



Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 19d) und Produkt 1d) hergestellt.

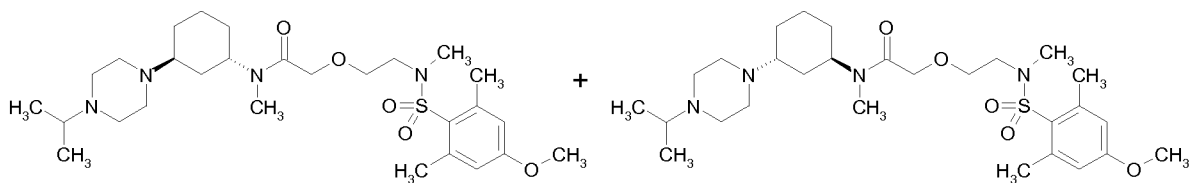
10

$C_{27}H_{46}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (652.77)

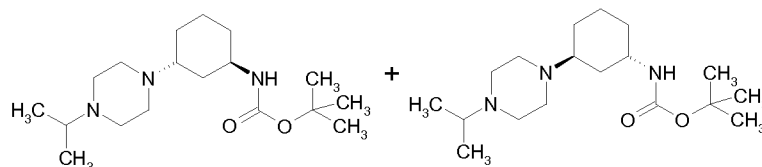
$[M+H]^+ = 539$

HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.30 min

15 Beispiel 20



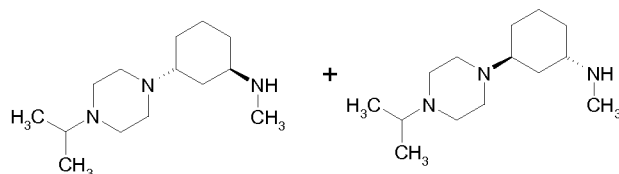
20a)



20 Aus dem Rohprodukt 8a) wurden mittels präparativer HPLC (Methode 11) die *trans*-Isomeren als racemisches Gemisch isoliert.

$C_{18}H_{35}N_3O_2$ (325.49) *trans*-Verbindung

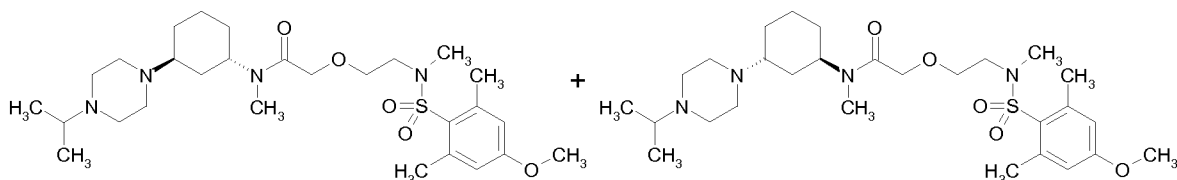
$[M+H]^+ = 326$

20b)

Analog Beispiel 3g) wurde die Titelverbindung als Gemisch der *trans*-Isomeren aus Produkt 20a) hergestellt.

5 $C_{14}H_{29}N_3$ (239.40)

$[M+H]^+ = 240$

20c)

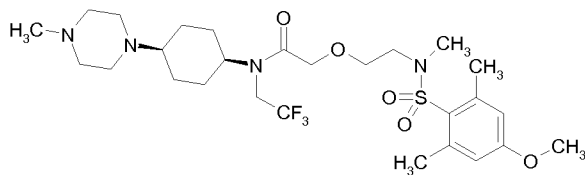
10

Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 20b) und Produkt 1d) hergestellt.

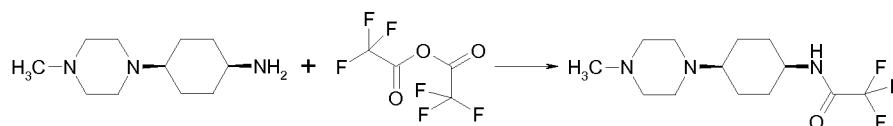
$C_{28}H_{48}N_4O_5S \times 2C_2HF_3O_2$ (780.82)

$[M+H]^+ = 553$

15 analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.53 min

Beispiel 21

20 21a)



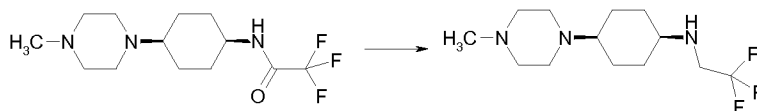
Analog Beispiel 15a) wurde die Titelverbindung aus Produkt 3e) und Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt.

$C_{13}H_{22}F_3N_3O$ (293.33)

$[M+H]^+ = 294$

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.16 min

5 21b)



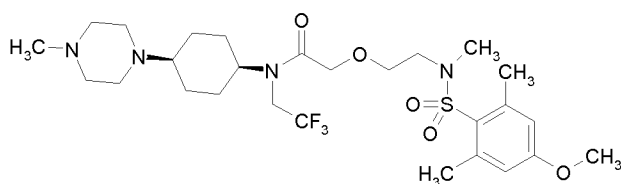
Analog Beispiel 15b) wurde die Titelverbindung aus Produkt 21a) hergestellt.

$C_{13}H_{24}F_3N_3$ (279.35)

$[M+H]^+ = 280$

10 analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.36 min

21c)



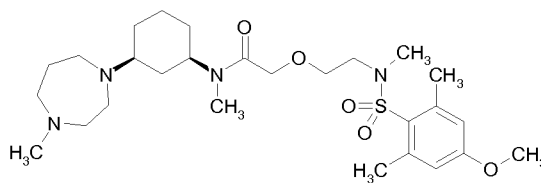
Analog Beispiel 15c) wurde die Titelverbindung aus Produkt 21b) und Produkt 1d)

15 hergestellt und mittels HPLC (Methode 9) gereinigt.

$C_{27}H_{43}F_3N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (706.74)

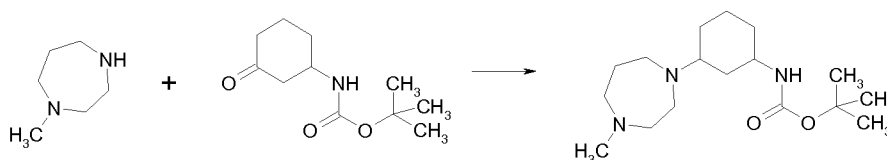
$[M+H]^+ = 593$

Beispiel 22



20

22a)



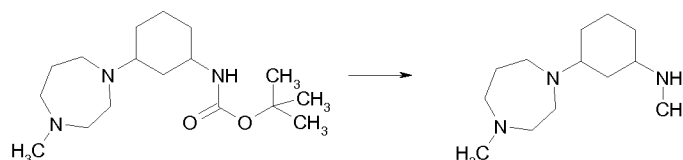
Analog Beispiel 1e) wurde die Titelverbindung aus *N*-Methyl-homopiperazin und (3-Oxo-cyclohexyl)-carbaminsäure-tert-butylester als Diastereomerengemisch hergestellt.

$C_{17}H_{33}N_3O_2$ (311.46)

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.42 min

5

22b)

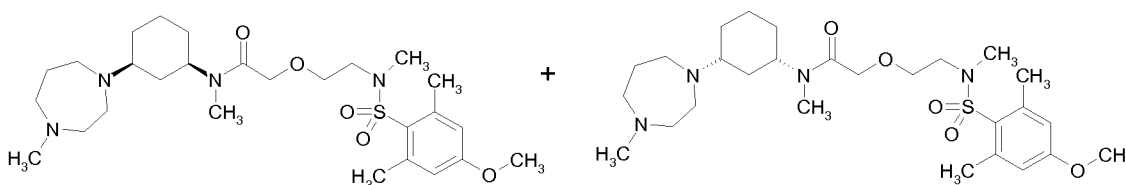


Analog Beispiel 1f) wurde die Titelverbindung aus Produkt 22a) als Diastereomerengemisch hergestellt.

10 $C_{13}H_{27}N_3$ (225.37)

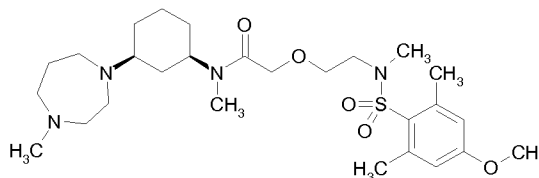
analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.26 min

22c)

15 Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren hergestellt.

$C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74)

$[M+H]^+ = 539$

20 22d)

Das racemische Gemisch aus Beispiel 22c) wurde nach HPLC-Methode 14 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als schnell eluierendes Enantiomer.

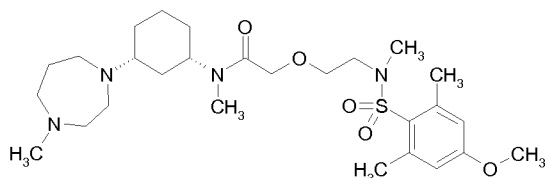
25 $C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74)

$[M+H]^+ = 539$

HPLC (Methode 14): Retentionszeit = 1.31 min

Beispiel 23

5



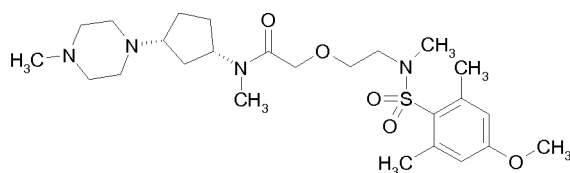
Das racemische Gemisch aus Beispiel 22c) wurde nach HPLC-Methode 14 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als langsam eluierendes Enantiomer.

$C_{27}H_{46}N_4O_5S$ (538.74)

10 $[M+H]^+ = 539$

HPLC (Methode 14): Retentionszeit = 1.57 min

Beispiel 24



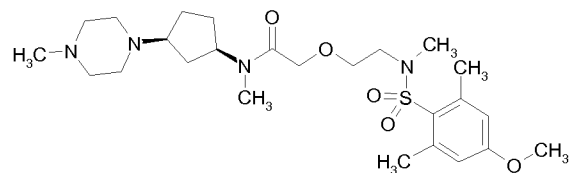
15 Das racemische Gemisch der *cis*-Isomeren aus Beispiel 5c) wurde nach HPLC-Methode 13 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als langsam eluierendes Enantiomer.

$C_{25}H_{42}N_4O_5S$ (510.69)

$[M+H]^+ = 511$

20 HPLC (Methode 13): Retentionszeit = 12.37 min

Beispiel 25



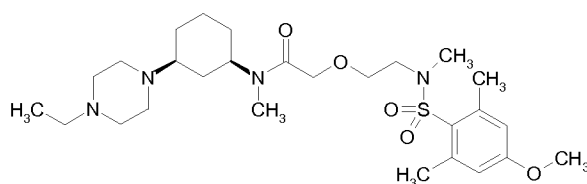
Das racemische Gemisch der *cis*-Isomeren aus Beispiel 5c) wurde nach HPLC-Methode 13 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als schnell eluierendes Enantiomer.

$C_{25}H_{42}N_4O_5S$ (510.69)

5 $[M+H]^+ = 511$

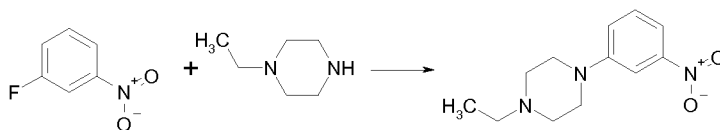
HPLC (Methode 13): Retentionszeit = 6.96 min

Beispiel 26



10

26a)



1.0 ml (9.4 mmol) 3-Fluornitrobenzol, 2 g (14.1 mmol) Kaliumcarbonat und 1.2 ml (9.4 mmol) *N*-Ethylpiperazin in 20 ml DMF wurden 48 h bei 185°C unter Rückfluß gekocht.

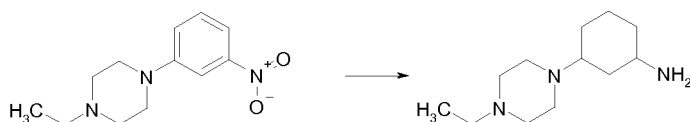
15 Danach wurden nochmals 1.2 ml (9.4 mmol) *N*-Ethylpiperazin zugefügt und weitere 30 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Carbonat abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde über präparative HPLC (Methode 10) gereinigt.

$C_{12}H_{17}N_3O_2$ (235.28)

$[M+H]^+ = 236$

20 analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.77 min

26b)



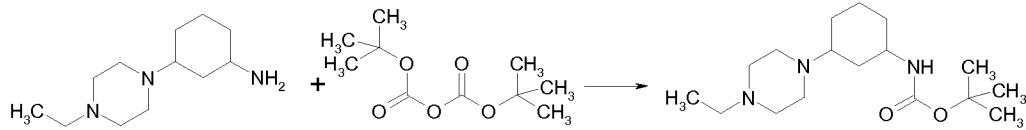
25 550 mg (2.34 mmol) Produkt 26a) und 300 mg Nishimura-Katalysator (Rh/Pt) wurden in 25 ml MeOH suspendiert und 24 h bei RT und 5 bar in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Danach wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Man erhielt so die Titelverbindung als Diastereomerengemisch.

$C_{12}H_{25}N_3$ (211.35)

$[M+H]^+ = 212$

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.19 min

5 26c)



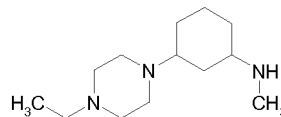
Zu einer Lösung von 550 mg (2.34 mmol) Produkt 26a) in 15 ml DCM wurden 613 mg (2.81 mmol) BOC-Anhydrid und 0.71 ml (5.15 mmol) TEA zugefügt und 48 h bei RT gerührt. Danach wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit DCM
 10 gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und über präparative HPLC (Methode 10) gereinigt. Beide Produkte wurden vereinigt. Man erhielt so die Titelverbindung als Diastereomerengemisch.

$C_{17}H_{33}N_3O_2$ (311.46)

$[M+H]^+ = 312$

15 analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.50 min

26d)

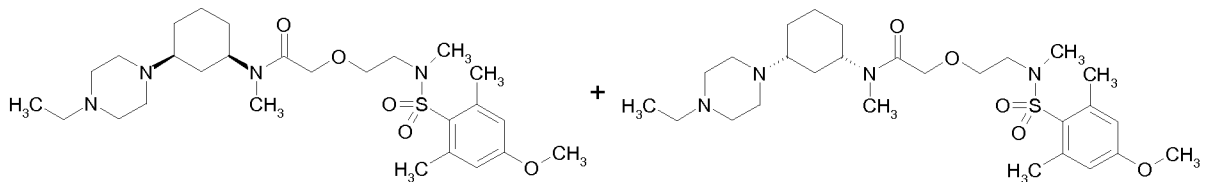


Analog Beispiel 14d) wurde die Titelverbindung aus 26c) als Diastereomerengemisch
 20 hergestellt.

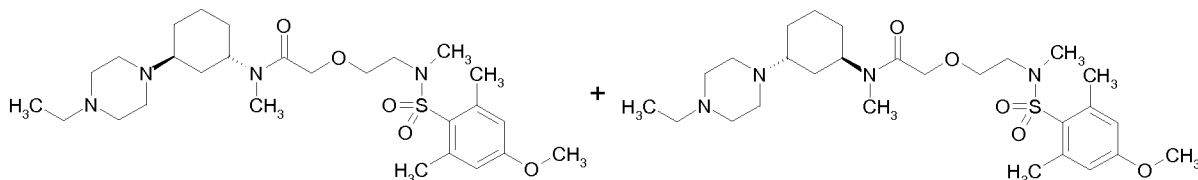
$C_{13}H_{27}N_3$ (225.37)

$[M+H]^+ = 225$

26e)



25



Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 1d) und Produkt 26d) als Diastereomergemisch hergestellt. Die Reinigung und die Abtrennung der *cis*-Isomeren von den *trans*-Isomeren erfolgte über präparative HPLC (Methode 10).

$C_{14}H_{21}NO_6S$ (538.74)

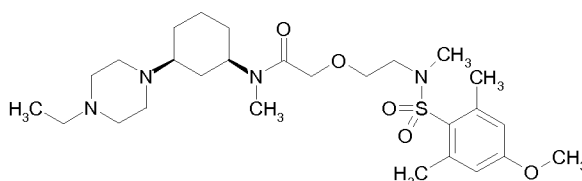
$[M+H]^+ = 539$

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.56 min (*cis*-Diastereomer)

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.75 min (*trans*-Diastereomer)

10

26f)



Das Gemisch der *cis*-Isomeren aus Produkt 26e) wurde nach HPLC-Methode 13 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als das schnell eluierende Enantiomer.

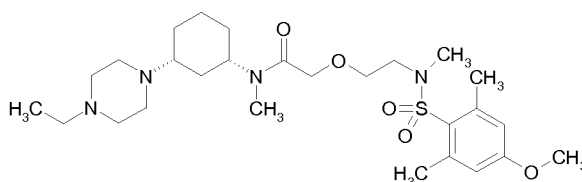
$C_{14}H_{21}NO_6S$ (538.74)

$[M+H]^+ = 539$

HPLC (Methode 13): Retentionszeit = 26.85 min

20

Beispiel 27



Das Gemisch der *cis*-Isomeren aus Produkt 26e) wurde nach HPLC-Methode 13 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als das langsam eluierende Enantiomer.

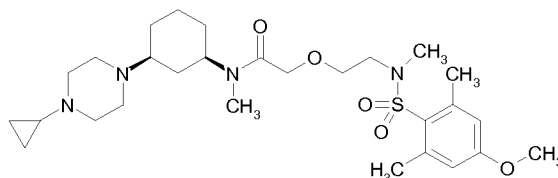
25

$C_{14}H_{21}NO_6S$ (538.74)

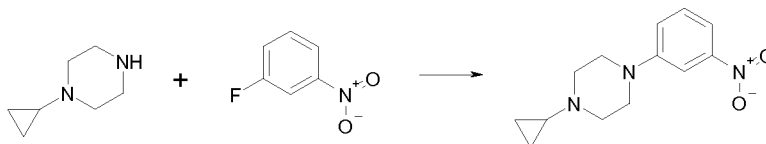
$[M+H]^+ = 539$

HPLC (Methode 13): Retentionszeit = 31.90 min

5 Beispiel 28



28a)



- 10 Die Titelverbindung wurde analog Beispiel 26a) hergestellt und über präparative HPLC (Methode 9) gereinigt.

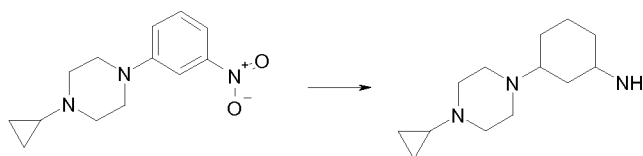
$C_{13}H_{17}N_3O_2 \times C_2HF_3O_2$ (361.32)

$[M+H]^+ = 248$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.99 min

15

28b)



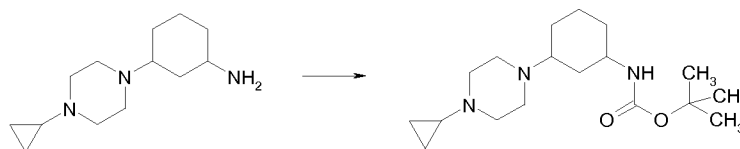
Analog Beispiel 26b) wurde die Titelverbindung als Diastereomerenmischung aus Produkt 28a) hergestellt.

- 20 $C_{13}H_{25}N_3$ (223.36)

$[M+H]^+ = 224$

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.30 min

28c)

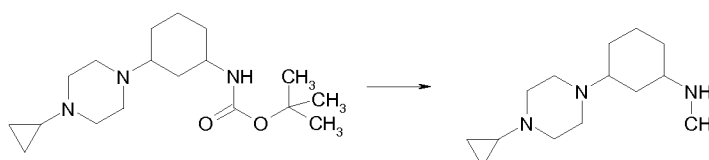


Analog Beispiel 26c) wurde die Titelverbindung als Diastereomergemisch aus Produkt 28b) hergestellt.

C₁₈H₃₃N₃O₂ (323.47)

5 analytische HPLC (Methode 2): Retentionszeit = 1.58 min

28d)



Analog Beispiel 14d) wurde die Titelverbindung als Diastereomergemisch aus Produkt 28c) hergestellt.

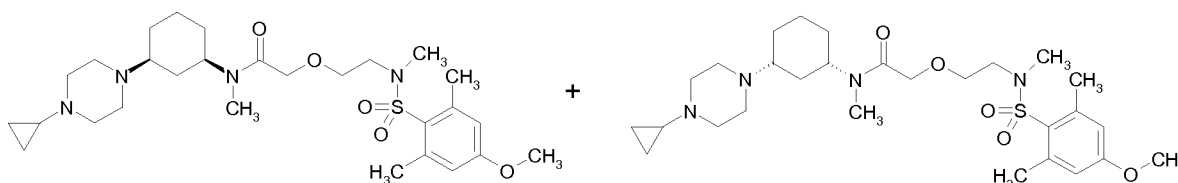
10

C₁₄H₂₇N₃ (237.38)

[M+H]⁺ = 238

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.58 min

15 28e)



Analog Beispiel 12c) wurde die Titelverbindung aus Produkt 1d) und Produkt 28d) hergestellt. Nach chromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt als

20

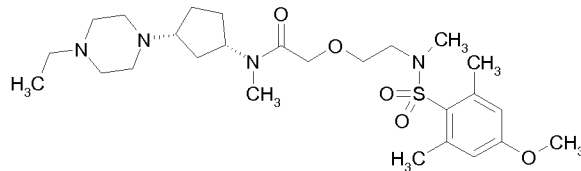
racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.

C₂₈H₄₆N₄O₅S (550.76)

[M+H]⁺ = 551

analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.65 min

25 Beispiel 29



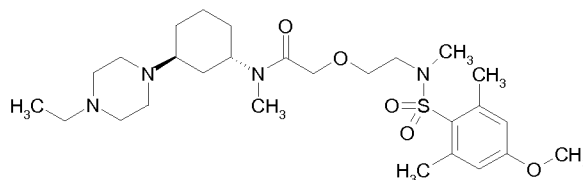
Produkt 6c) (racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren) wurde nach HPLC-Methode 13 an chiraler Phase in die Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als schnell eluierendes Enantiomer.

5 $C_{26}H_{44}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (638.74)

$[M+H]^+ = 525$

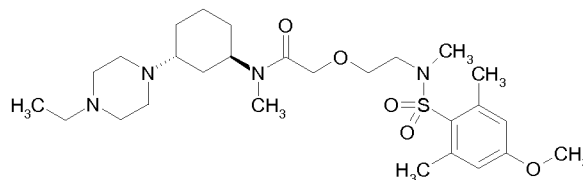
HPLC (Methode 13): Retentionszeit = 14.83 min

Beispiel 30



10

Beispiel 31



Das Diastereomergemisch aus Beispiel 26e) wurde mittels präparativer HPLC

15 (Methode 10) in die Diastereomerenpaare getrennt. Man erhielt so die Titelverbindungen 30) und 31) als racemisches Gemisch der *trans*-Isomeren.

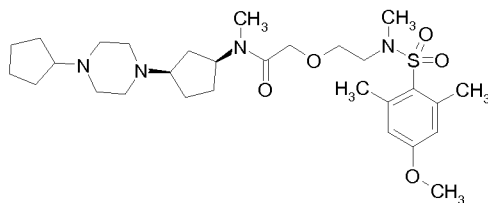
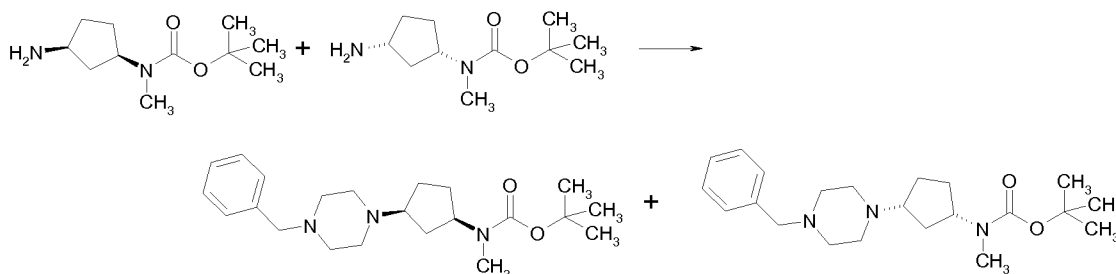
$C_{14}H_{21}NO_6S$ (538.74)

$[M+H]^+ = 539$

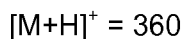
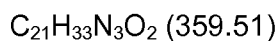
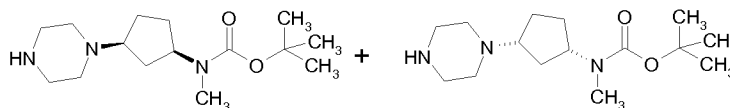
analytische HPLC (Methode 5): Retentionszeit = 1.75 min

20

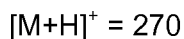
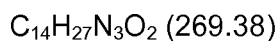
Beispiel 32

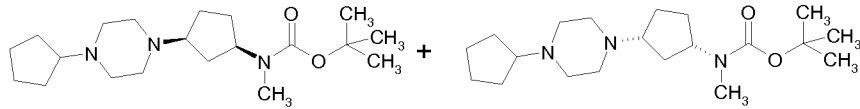
**32a)**

- 5 Zu einer Suspension aus 1.5 g (6.34 mmol) (3-Amino-cyclopentyl)-carbaminsäure-*tert*-butylester Hydrochlorid, 4.38 g (31.68 mmol) Kaliumcarbonat und 0.11 g (0.63 mmol) Kaliumjodid in 36 ml Acetonitril wurden 1.5 g (6.34 mmol) *N,N*-Bis(2-chlorethyl)benzylamin hinzugefügt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das abgekühlte Reaktions-
- 10 Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt das racemische Gemisch der *cis*-Isomeren.

15 **32b)**

- 1.8 g (5.01 mmol) Produkt 32a) und 0.2 g Palladium/Kohle in 20 ml MeOH wurden zunächst 48 h bei 50°C und 50 psi unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Danach wurden der Ansatz weitere 48 h bei 70°C und 50 psi hydriert. Anschließend wurde der Katalysator
- 20 abgesaugt und das Lösungsmittel abgedampft. Man erhielt die Titelverbindung als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.



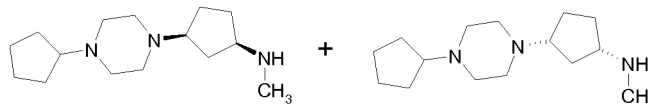
32c)

450 mg (1.67 mmol) Produkt 32a), 140.5 mg (1.67 mmol) Cyclopentanon und 0.18 ml (3.34 mmol) Essigsäure wurden in 8 ml THF gelöst und im Eisbad gekühlt. Danach wurden portionsweise 531 mg (2.51 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde filtriert und eingengt. Man erhielt die Titelverbindung als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.

$C_{19}H_{35}N_3O_2$ (337.5)

$[M+H]^+ = 338$

10

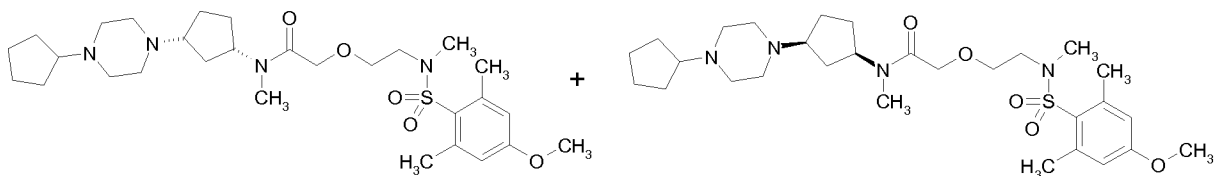
32d)

Analog Beispiel 14d) wurde die Titelverbindung aus Produkt 32c) hergestellt. Man erhielt die Titelverbindung als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.

15 $C_{15}H_{29}N_3$ (251.41)

$[M+H]^+ = 252$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 0.30 min

32e)

20

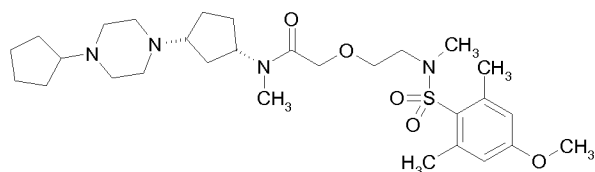
Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren aus Produkt 1d) und Produkt 32d) hergestellt.

$C_{29}H_{48}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (678.81)

25 $[M+H]^+ = 565$

analytische HPLC (Methode 2): Retentionszeit = 1.53 min

32f)



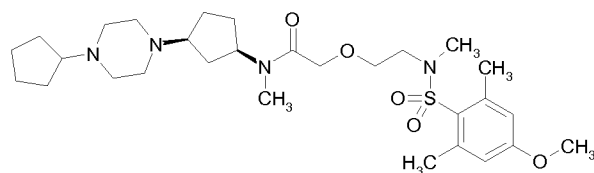
Das racemische Gemisch aus Beispiel 32e) wurde nach HPLC-Methode 14 an chiraler Phase in die *cis*-Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als das schnell eluierende Enantiomer.

5 $C_{29}H_{48}N_4O_5S$ (564.78)

$[M+H]^+ = 565$

HPLC (Methode 14): Retentionszeit = 1.66 min (schnell eluierendes Enantiomer)

32g)



10

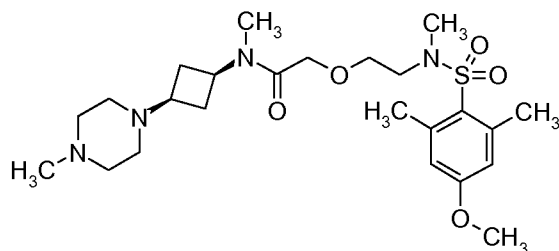
Das racemische Gemisch aus Beispiel 32e) wurde nach HPLC-Methode 14 an chiraler Phase in die *cis*-Enantiomere aufgetrennt. Man erhielt so die Titelverbindung als das langsam eluierende Enantiomer.

$C_{29}H_{48}N_4O_5S$ (564.78)

15 $[M+H]^+ = 565$

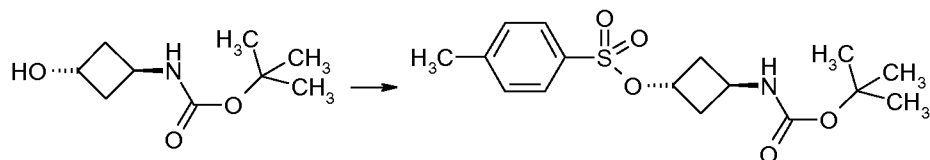
HPLC (Methode 14): Retentionszeit = 1.77 min (langsam eluierendes Enantiomer)

Beispiel 33



20

33a)



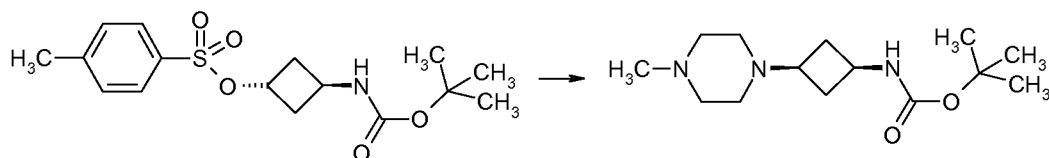
Zu einer Lösung aus 440 mg (2.35 mmol) *trans-tert*-Butyl-3-hydroxycyclobutylcarbamate und 0.74 ml (9.4 mmol) wasserfreiem Pyridin in 7 ml DCM wurden unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre 498 mg (2.59 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugefügt und bei RT gerührt. Nach einigen Stunden wurde noch etwas DMAP zugefügt und weitere 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EE verdünnt, einmal mit 20%iger Zitronensäurelösung ausgeschüttelt, fünfmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Filtrat eingeeengt.

10 $C_{16}H_{23}NO_5S$ (341.42)

$[M+NH_4]^+ = 359$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 2.50 min

33b)



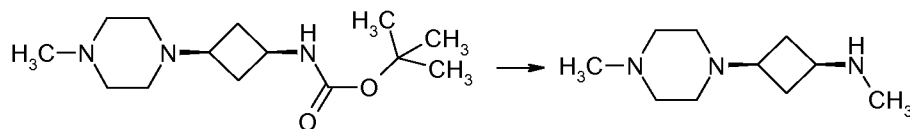
15

800 mg (2.34 mmol) Produkt 33a) wurden in 2 ml (18.03 mmol) 1-Methylpiperazin gelöst und mit 20 mg (0.16 mmol) DMAP versetzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über Nacht im Mikrowellengerät auf 100°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand über präparative HPLC (Methode 11) gereinigt.

20 $C_{14}H_{27}N_3O_2$ (269.38)

$[M+H]^+ = 270$

33c)



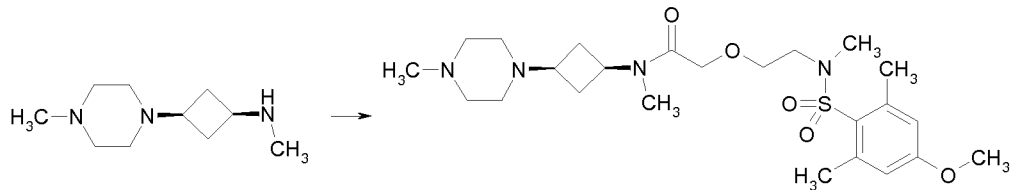
25 Zu 500 mg (1.3 mmol) Produkt 33b) in 12 ml wasserfreiem THF wurden 3.9 ml (7.8 mmol) 2M Lithiumaluminiumhydridlösung in THF langsam zugetropft und anschließend 4 h unter Rückfluß gerührt. Danach wurde der Ansatz abgekühlt und langsam mit wenig Wasser (3

bis 4 ml) versetzt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit 2 ml 2M etherischer Salzsäure verrieben und das Lösungsmittel abgedampft.

$C_{10}H_{21}N_3 \times 3 HCl$ (292.68)

5 analytische HPLC (Methode 4): Retentionszeit = 096 min

33d)



Analog Beispiel 1g) wurde die Titelverbindung aus Produkt 1d) und Produkt 33c)

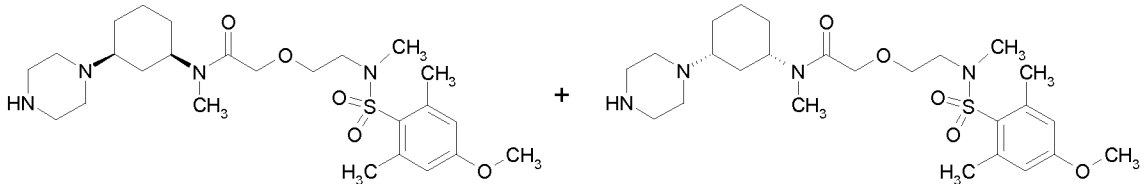
10 hergestellt.

$C_{24}H_{40}N_4O_5S \times C_2HF_3O_2$ (610.69)

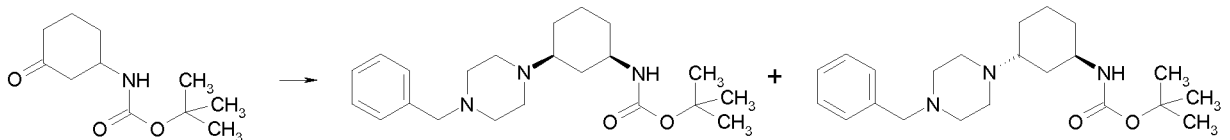
$[M+H]^+ = 497$

analytische HPLC (Methode 3): Retentionszeit = 1.56 min

15 Beispiel 34



34a)



20

Analog Beispiel (1e) wurde 3-(tert-Butyloxycarbonyl-amino)-cyclohexanon mit 1-Benzylpiperazin umgesetzt. Man erhielt das Produkt als Diastereomeren-Gemisch, das chromatographisch in die racemischen *cis*- und *trans*-Gemische getrennt wurde (HPLC-Methode 10).

25 *cis*-Racemat:

$C_{22}H_{35}N_3O_2$ (373.5)

$[M+H]^+ = 374$

analytische HPLC (Methode 4): Retentionszeit = 1.24 min

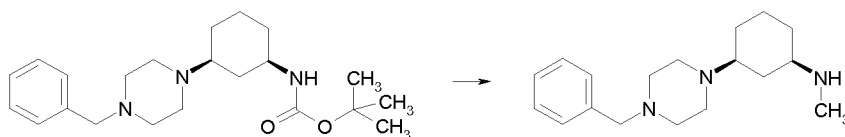
5 *trans*-Racemat:

$C_{22}H_{35}N_3O_2$ (373.5)

$[M+H]^+ = 374$

analytische HPLC (Methode 4): Retentionszeit = 1.29 min

10 34b)



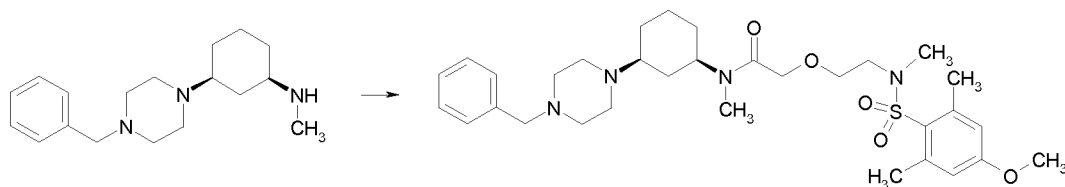
Das *cis*-Racemat aus Beispiel (34a) wurde analog Beispiel (1f) mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Man erhielt das Produkt als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.

$C_{18}H_{29}N_3$ (287.4)

15 $[M+H]^+ = 288$

analytische HPLC (Methode 6): Retentionszeit = 1.69 min

34c)



20 Das Produkt aus Beispiel (34b) wurde analog Beispiel (1g) weiter umgesetzt. Man erhielt das Produkt als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.

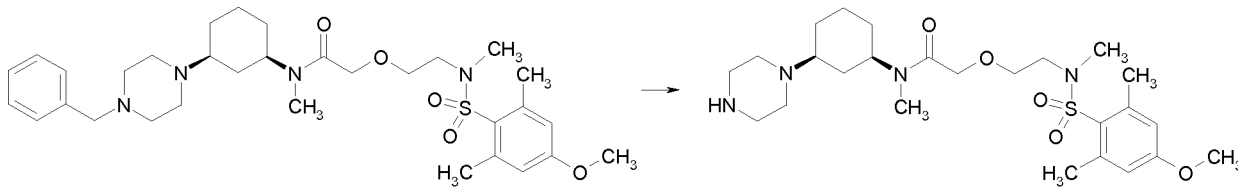
$C_{32}H_{48}N_4O_5S$ (600.8)

$[M+H]^+ = 601$

analytische HPLC (Methode 6): Retentionszeit = 1.79 min

25

34d)



Das Produkt aus (34c) (86 mg, 0.14 mMol) wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit 50 mg Pd/Kohle (10%) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Man erhielt das

5 Produkt als racemisches Gemisch der *cis*-Isomeren.

Ausbeute: 63 mg (60% der Theorie)

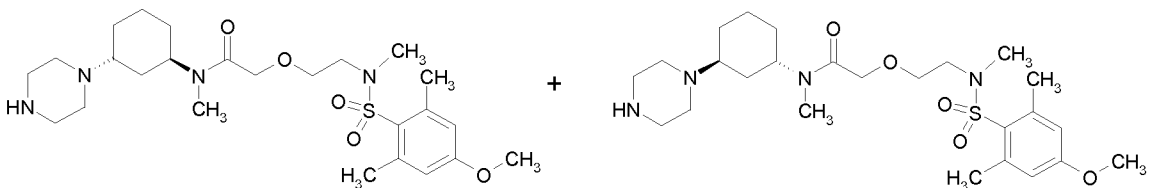
$C_{25}H_{42}N_4O_5S$ (510.7)

$[M+H]^+ = 511$

analytische HPLC (Methode 6): Retentionszeit = 1.62 min

10

Beispiel 35



Analog Beispiel (34) wurde das Produkt, ausgehend vom *trans*-Racemat aus Beispiel

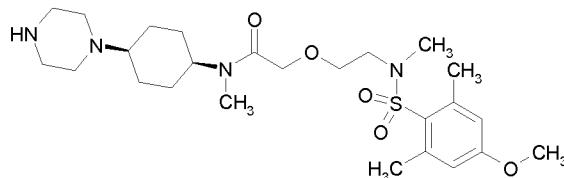
15 (34a) in drei Syntheseschritten hergestellt.

$C_{25}H_{42}N_4O_5S$ (510.7)

$[M+H]^+ = 511$

analytische HPLC (Methode 6): Retentionszeit = 1.44 min

20 Beispiel 36



Analog Beispiel (34) wurde das Produkt, ausgehend von 4-(tert-Butyloxycarbonyl-amino)-cyclohexanon, in vier Syntheseschritten hergestellt

$C_{25}H_{42}N_4O_5S$ (510.7)

25 $[M+H]^+ = 511$

analytische HPLC (Methode 4): Retentionszeit = 1.68 min

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

5

Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

10

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75.0 mg
Mannitol	500 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10.0 ml

15

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

20

Beispiel II

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

25

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Milchzucker	98.0 mg
(3) Maisstärke	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
30 (5) Magnesiumstearat	2.0 mg
	215.0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

5

Beispiel III

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

10

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350.0 mg
(2) Milchzucker	136.0 mg
(3) Maisstärke	80.0 mg
15 (4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg
(5) Magnesiumstearat	4.0 mg
	600.0 mg

Herstellung:

20

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

25

Beispiel IV

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50.0 mg
(4) Magnesiumstearat	2.0 mg

160.0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter
5 intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln
Größe 3 abgefüllt.

Beispiel V

10

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

15	(1) Wirkstoff	350.0 mg
	(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	30.0 mg
	(4) Magnesiumstearat	4.0 mg
		430.0 mg

20

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter
intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln
25 Gr6Be 0 abgefüllt.

Beispiel VI

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

30

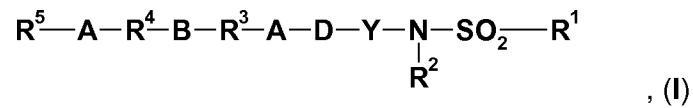
1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600.0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460.0 mg

Polyethylensorbitanmonostearat 840.0 mg
2000.0 mg

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



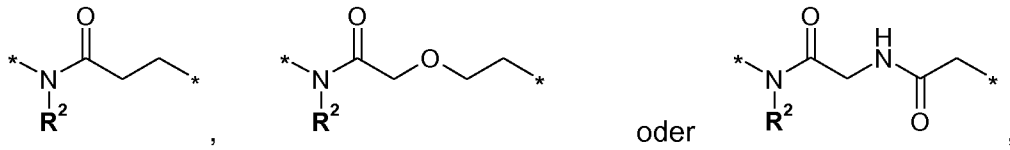
5

in der

A eine Bindung,

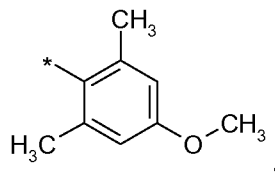
10 **B** eine Bindung,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



15

R¹ die Gruppe



R² H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

20

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R**^{3.1} substituiert sein kann,

R^{3.1} -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br, I,

25

R⁴ einen gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

R⁵ C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkyl bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

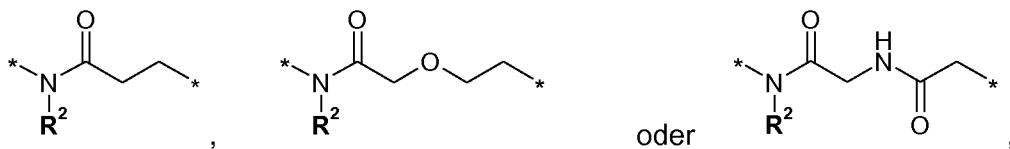
5

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

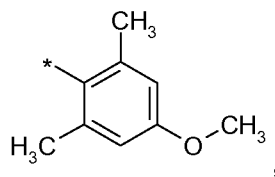
A eine Bindung,

10 **B** eine Bindung,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



15 **R¹** die Gruppe



R² H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

20

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe,

R⁴ einen gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Diaza-Heterocyclus,

25 **R⁵** C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkyl bedeutet,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie in Anspruch 1 definiert sind und

5 **R³** eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann, und

R^{3.1} -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br oder I bedeutet,

10 mit der Maßgabe, dass die voranstehend erwähnte C₄₋₆-Cycloalkylengruppe in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft ist,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
15 oder Basen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **A**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie in Anspruch 2 definiert sind und

20 **R³** eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann, und

R^{3.1} -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br oder I bedeutet,

25 mit der Maßgabe, dass die voranstehend erwähnte C₄₋₆-Cycloalkylengruppe in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft ist,

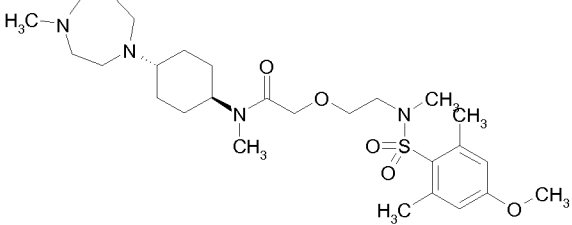
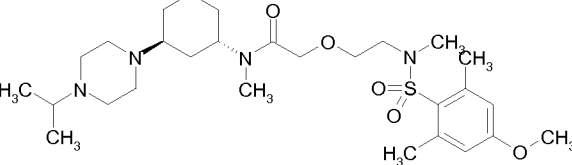
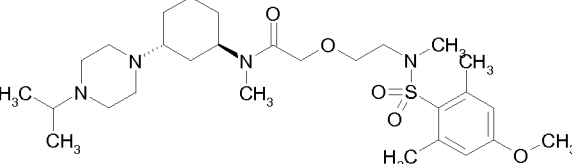
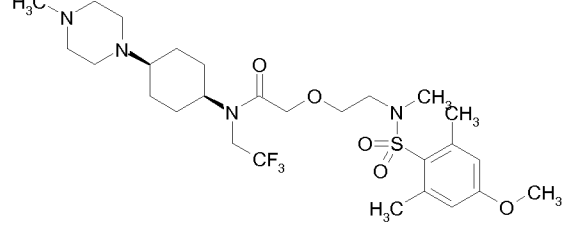
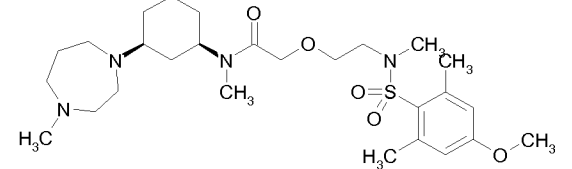
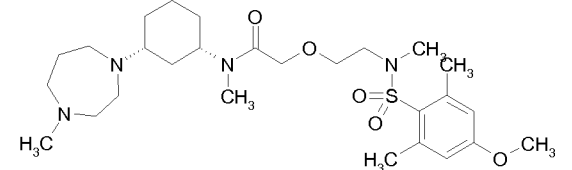
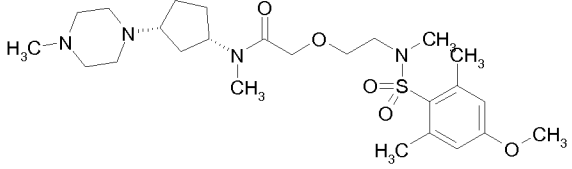
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren
30 oder Basen.

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

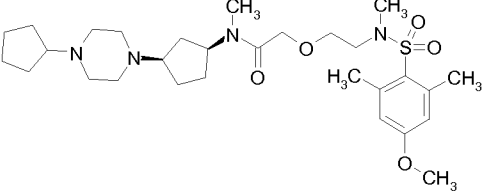
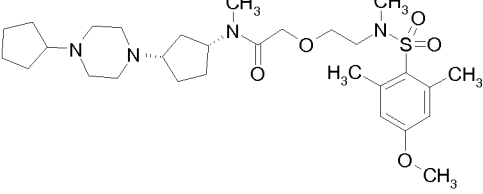
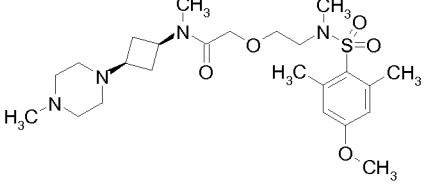
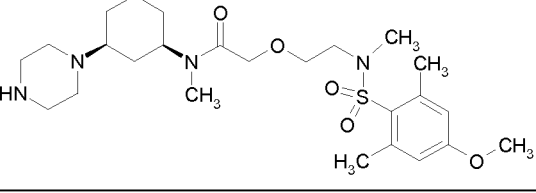
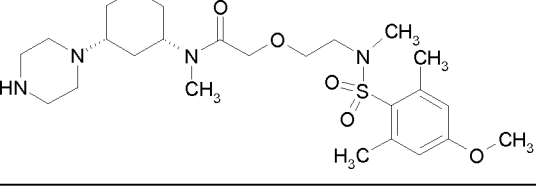
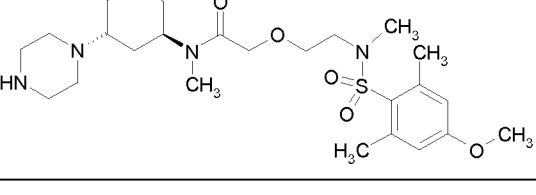
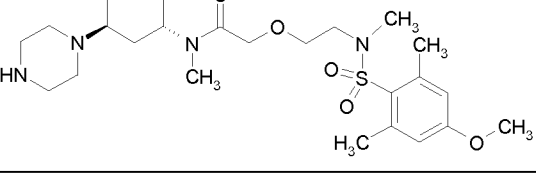
Nr.	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	

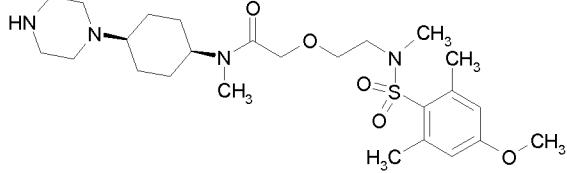
Nr.	Struktur
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

Nr.	Struktur
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	

Nr.	Struktur
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	
(27)	

Nr.	Struktur
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	
(32)	
(33)	
(34)	
(35)	

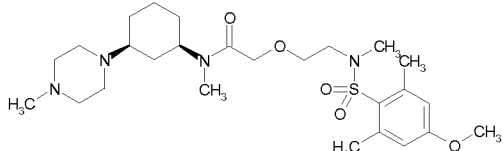
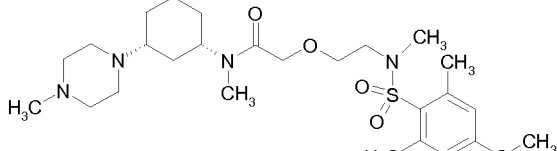
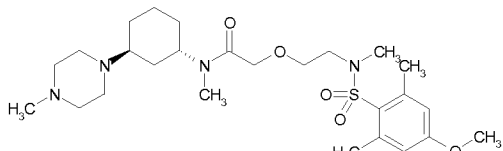
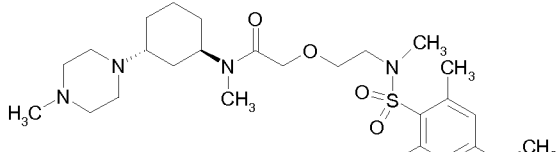
Nr.	Struktur
(36)	
(37)	
(38)	
(39)	
(40)	
(41)	
(42)	

Nr.	Struktur
(43)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

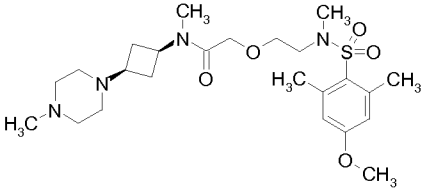
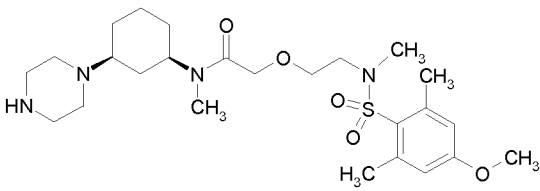
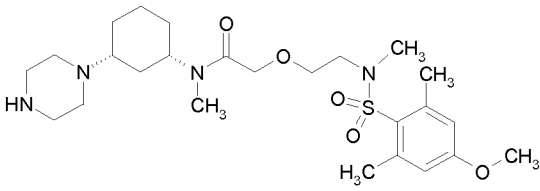
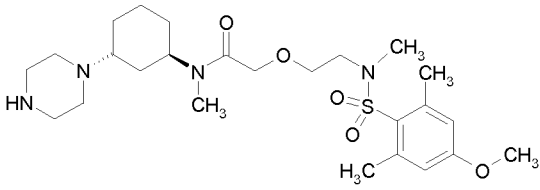
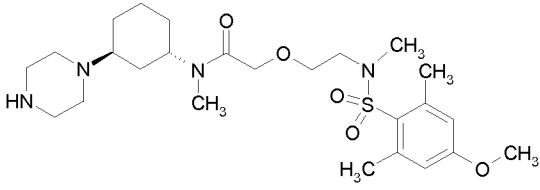
6. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

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

Nr.	Struktur
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

Nr.	Struktur
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	

Nr.	Struktur
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	
(24)	
(25)	
(26)	

Nr.	Struktur
(27)	
(28)	
(29)	
(30)	
(31)	

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

5

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

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

10

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen /
5 Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen und Kopfschmerz-
Erkrankungen.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/060562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D243/08 C07D295/14 C07C311/29

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

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/048209 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; KAUFF) 11 May 2006 (2006-05-11) Formel 1; page 44, line 20 - page 45, line 28; claims 1,3-5,7-9	1-10
A	WO 02/053516 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDOUX MICHEL [FR]; MATT CH) 11 July 2002 (2002-07-11) page 2, lines 1-5; claims 1,10,11; examples 106,116; table 3	1-10
A	WO 03/106428 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDOUX MICHEL [FR]; DODEY P) 24 December 2003 (2003-12-24) page 2, line 28 - page 3, line 2; claims 1,10,11; examples 49,72	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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
E earlier document but published on or after the international filing date	*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
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)	*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.
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 15 Dezember 2008	Date of mailing of the international search report 29/12/2008
---	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rudolf, Manfred
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/060562

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/036664 A (AMGEN INC [US]; ASKEW JR BEN C [US]; AYA TOSHIHIRO [US]; BISWAS KAUSTA) 6 April 2006 (2006-04-06) Formel I; paragraphs [0004], [0334] - [0336]; examples 1-3,14-16,18,22,24; tables 1,2 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/060562

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006048209	A	11-05-2006	CA 2585535 A1 11-05-2006
			DE 102005013967 A1 05-10-2006
			EP 1812405 A1 01-08-2007
			JP 2008518889 T 05-06-2008
			US 2006100219 A1 11-05-2006
WO 02053516	A	11-07-2002	BR 0206159 A 23-12-2003
			CA 2434124 A1 11-07-2002
			CN 1484633 A 24-03-2004
			CZ 20031715 A3 12-11-2003
			EP 1351928 A2 15-10-2003
			FR 2819254 A1 12-07-2002
			HU 0402507 A2 29-03-2005
			JP 2004534729 T 18-11-2004
			MX PA03006093 A 14-02-2005
			NO 20033099 A 02-09-2003
			PL 365219 A1 27-12-2004
			SK 8282003 A3 02-12-2003
			US 2004063725 A1 01-04-2004
WO 03106428	A	24-12-2003	AU 2003255668 A1 31-12-2003
			CA 2489209 A1 24-12-2003
			EP 1521744 A1 13-04-2005
			FR 2840897 A1 19-12-2003
			JP 2005535613 T 24-11-2005
US 2006084699 A1 20-04-2006			
WO 2006036664	A	06-04-2006	AU 2005289881 A1 06-04-2006
			CA 2580461 A1 06-04-2006
			EP 1799637 A1 27-06-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/060562

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D243/08 C07D295/14 C07C311/29

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/048209 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; KAUFF) 11. Mai 2006 (2006-05-11) Formel 1; Seite 44, Zeile 20 - Seite 45, Zeile 28; Ansprüche 1,3-5,7-9	1-10
A	WO 02/053516 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDOUX MICHEL [FR]; MATT CH) 11. Juli 2002 (2002-07-11) Seite 2, Zeilen 1-5; Ansprüche 1,10,11; Beispiele 106,116; Tabelle 3	1-10
A	WO 03/106428 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDOUX MICHEL [FR]; DODEY P) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) Seite 2, Zeile 28 - Seite 3, Zeile 2; Ansprüche 1,10,11; Beispiele 49,72	1-10
	----- -/--	

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

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 15. Dezember 2008	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 29/12/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Rudolf, Manfred

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/060562

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/036664 A (AMGEN INC [US]; ASKEW JR BEN C [US]; AYA TOSHIHIRO [US]; BISWAS KAUSTA) 6. April 2006 (2006-04-06) Formel I; Absätze [0004], [0334] - [0336]; Beispiele 1-3,14-16,18,22,24; Tabellen 1,2 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/060562

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006048209 A	11-05-2006	CA 2585535 A1	11-05-2006
		DE 102005013967 A1	05-10-2006
		EP 1812405 A1	01-08-2007
		JP 2008518889 T	05-06-2008
		US 2006100219 A1	11-05-2006
WO 02053516 A	11-07-2002	BR 0206159 A	23-12-2003
		CA 2434124 A1	11-07-2002
		CN 1484633 A	24-03-2004
		CZ 20031715 A3	12-11-2003
		EP 1351928 A2	15-10-2003
		FR 2819254 A1	12-07-2002
		HU 0402507 A2	29-03-2005
		JP 2004534729 T	18-11-2004
		MX PA03006093 A	14-02-2005
		NO 20033099 A	02-09-2003
		PL 365219 A1	27-12-2004
		SK 8282003 A3	02-12-2003
		US 2004063725 A1	01-04-2004
WO 03106428 A	24-12-2003	AU 2003255668 A1	31-12-2003
		CA 2489209 A1	24-12-2003
		EP 1521744 A1	13-04-2005
		FR 2840897 A1	19-12-2003
		JP 2005535613 T	24-11-2005
		US 2006084699 A1	20-04-2006
WO 2006036664 A	06-04-2006	AU 2005289881 A1	06-04-2006
		CA 2580461 A1	06-04-2006
		EP 1799637 A1	27-06-2007