

(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
27. Oktober 2005 (27.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/100360 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 471/10**,
498/10, 519/00, A61K 31/438, 31/527, 31/537, A61P
25/06, 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003816

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. April 2005 (12.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 018 794.0 15. April 2004 (15.04.2004) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MUELLER, Stephan, Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447

WARTHAUSEN (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 WARTHAUSEN (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 WARTHAUSEN (DE). **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 BIBERACH (DE). **ARNDT, Kirsten** [DE/DE]; Vorarlberger Strasse 51, 88400 BIBERACH (DE). **DOODS, Henri** [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 WARTHAUSEN (DE). **SCHAENZLE, Gerhard** [DE/DE]; Sophie von La Roche Weg 10, 88400 BIBERACH-METTENBERG (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

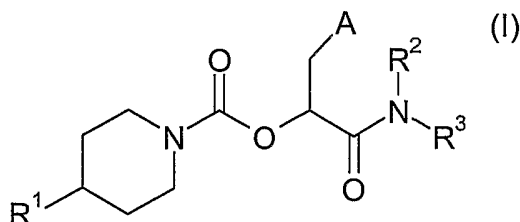
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,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

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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SELECTED CGRP ANTAGONISTS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

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



(57) Abstract: The invention relates to the CGRP antagonists of general formula (I), wherein A and R¹ to R³ are defined as indicated in claim 1, the tautomers, diastereomers, enantiomers, hydrates, mixtures and salts thereof, the hydrates of the salts, especially the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids, medicaments containing said compounds, the use thereof, and methods for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel (I), in der A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind,

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



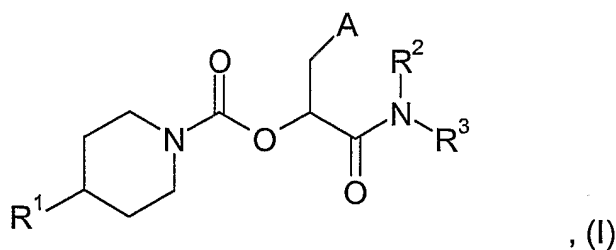
Veröffentlicht:

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

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

**Ausgewählte CGRP-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung
sowie deren Verwendung als Arzneimittel**

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



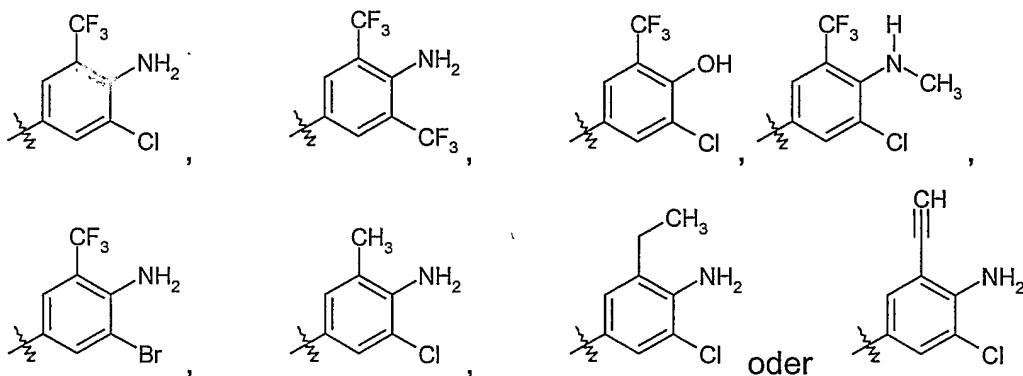
- 10 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeuten

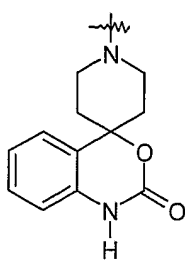
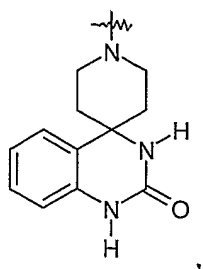
A einen Rest der Formel

20

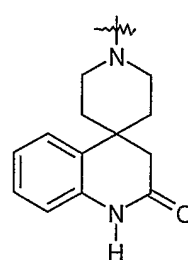


die Gruppe einen Rest der Formel

- 2 -



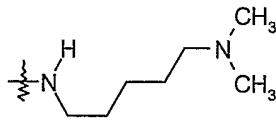
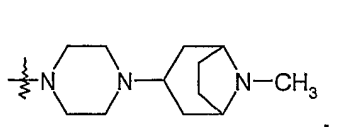
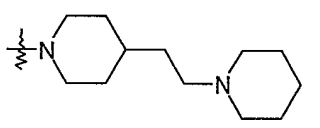
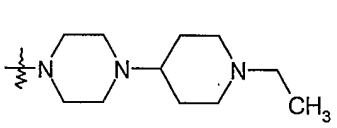
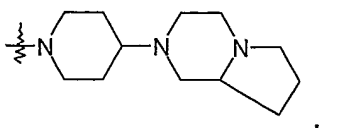
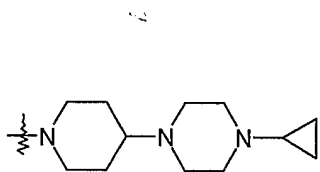
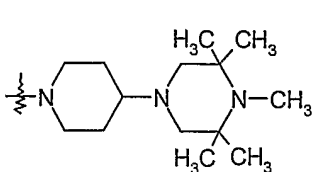
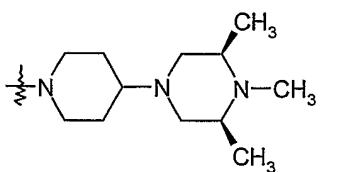
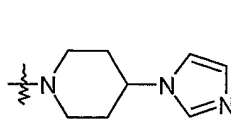
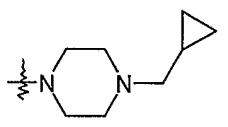
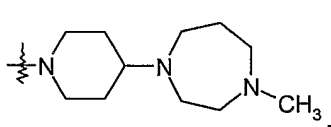
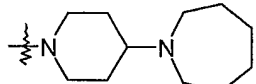
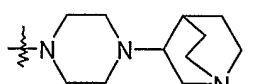
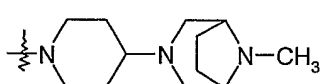
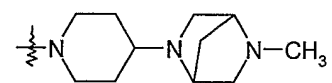
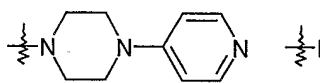
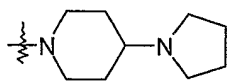
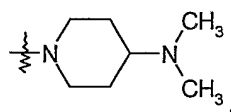
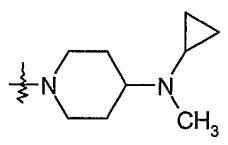
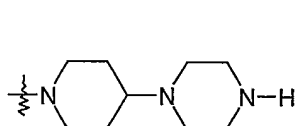
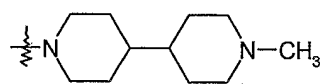
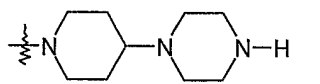
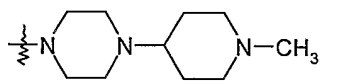
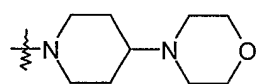
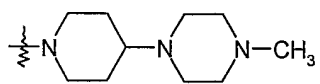
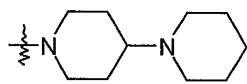
oder



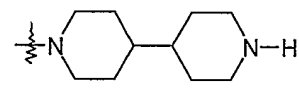
und

-NR²R³ einen Rest der Formel

5

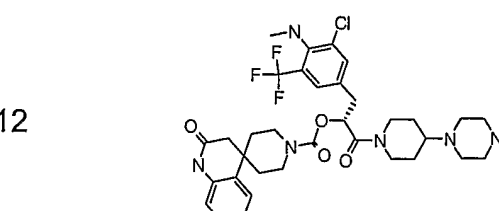
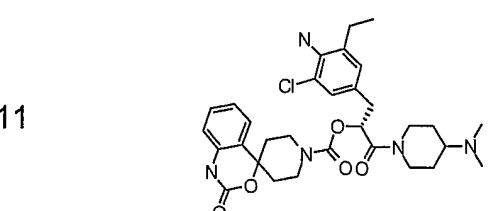
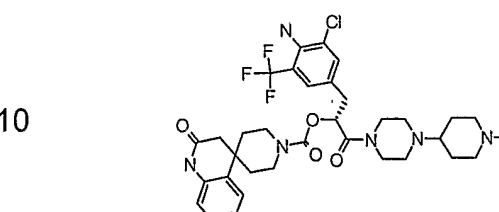
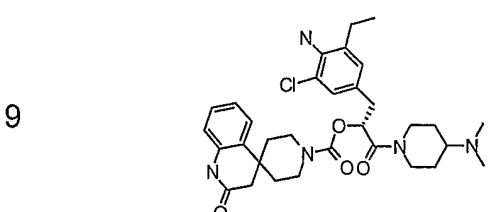
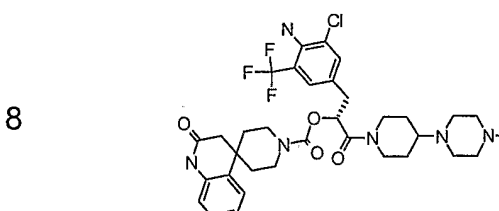
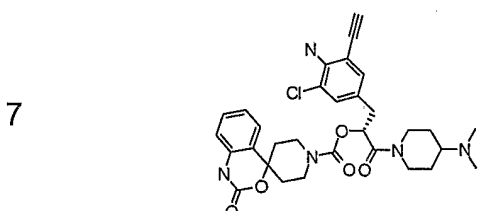
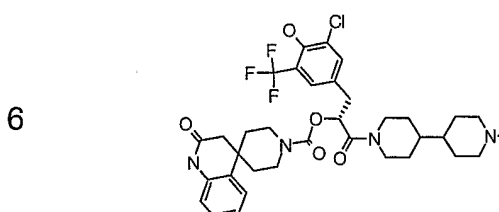
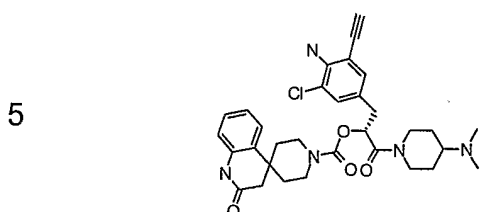
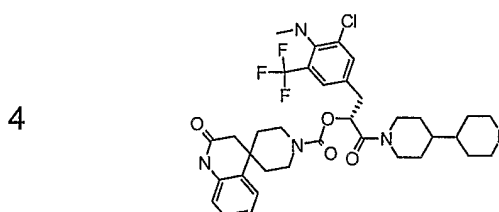
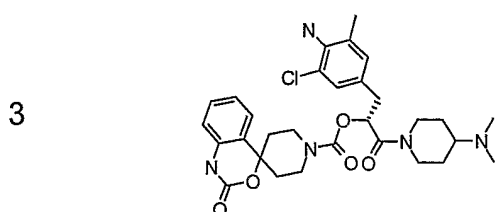
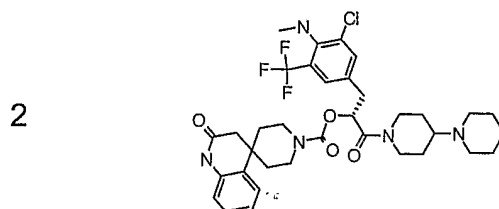
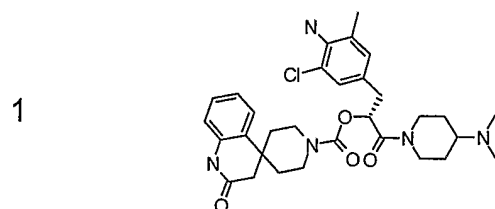


oder



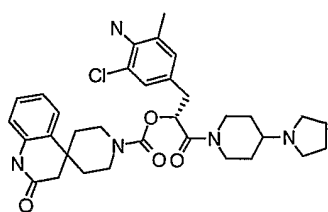
10

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) sind beispielsweise folgende:

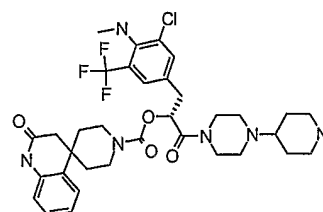


- 4 -

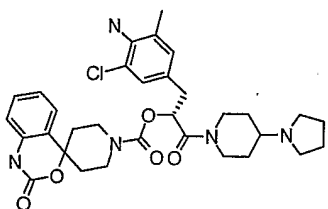
13



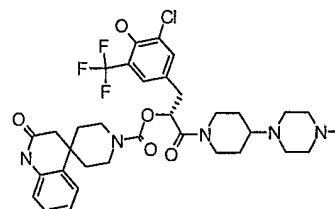
14



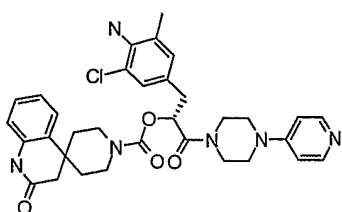
15



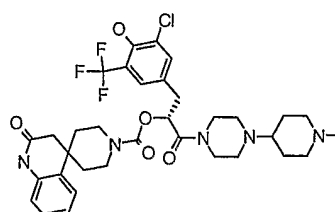
16



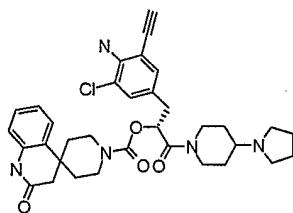
17



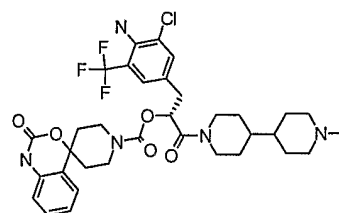
18



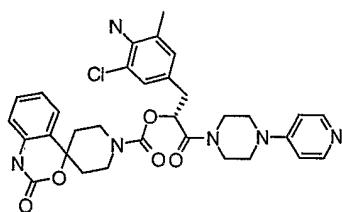
19



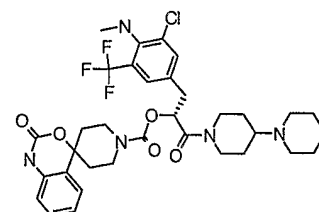
20



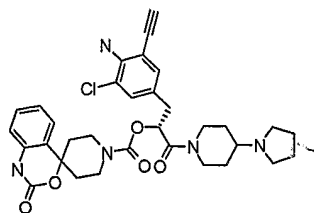
21



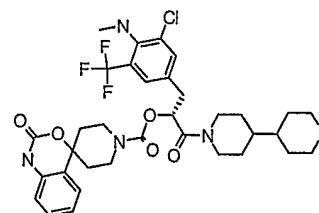
22



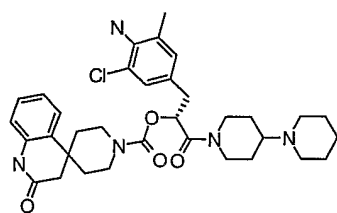
23



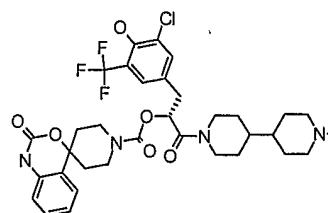
24

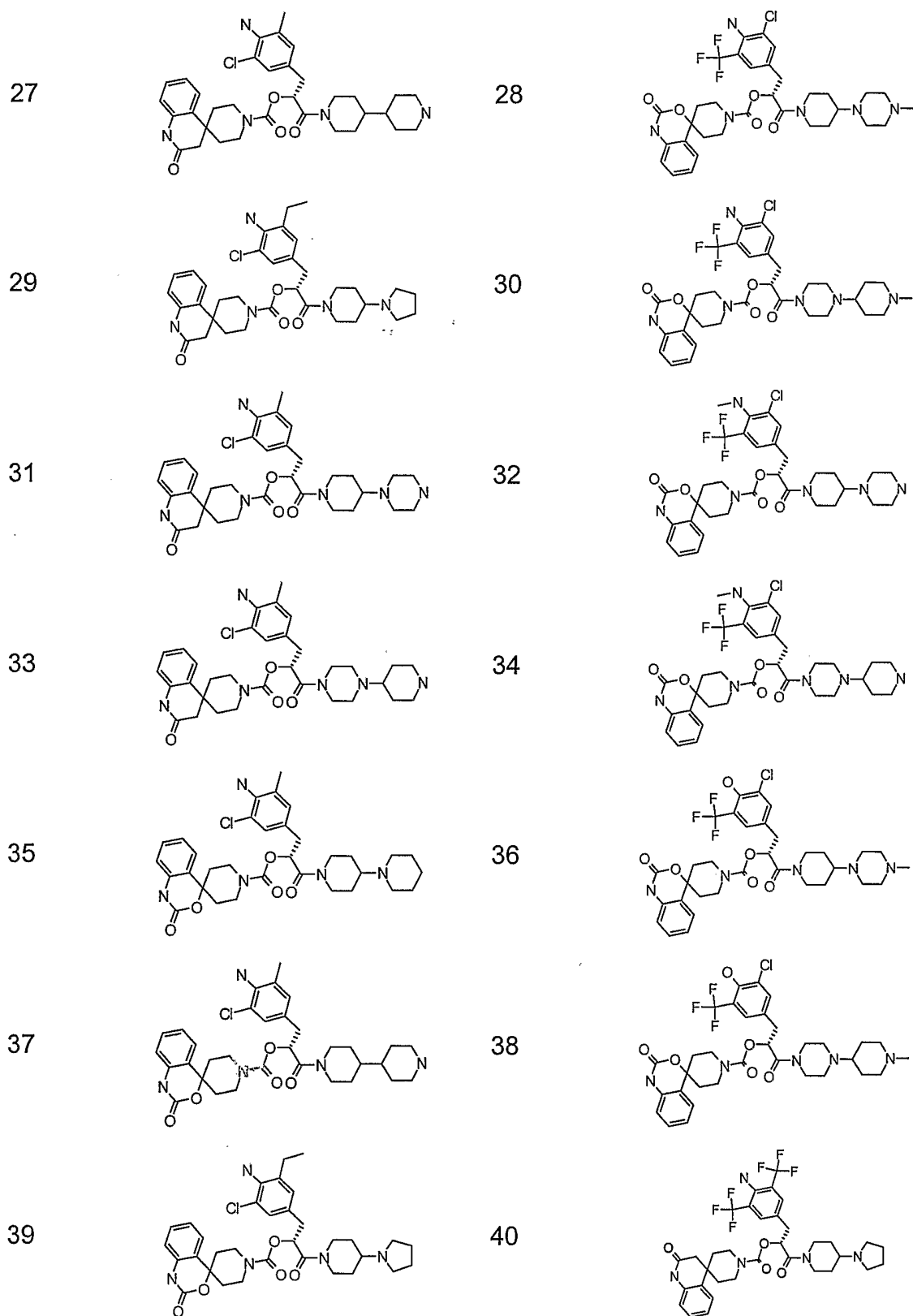


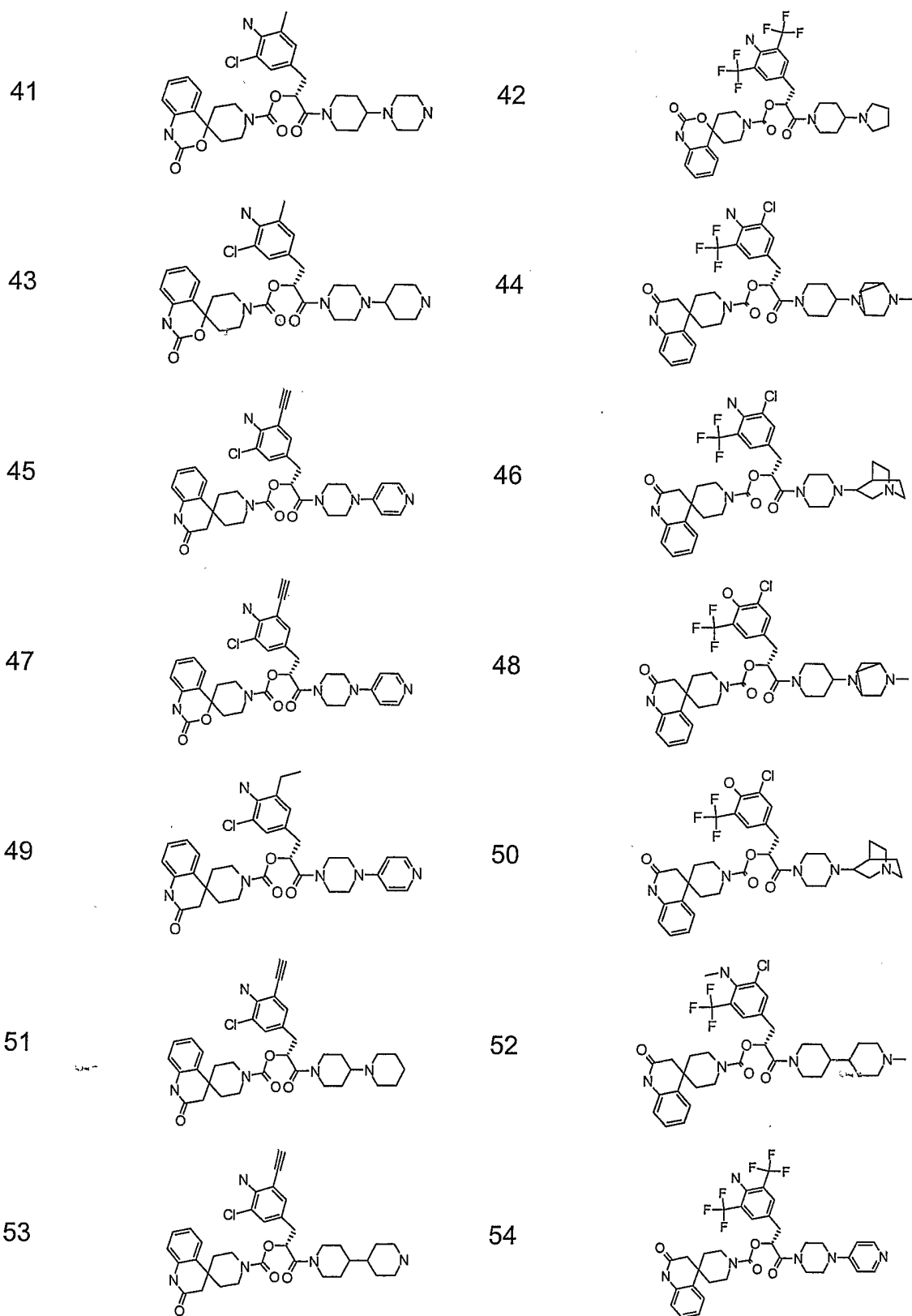
25



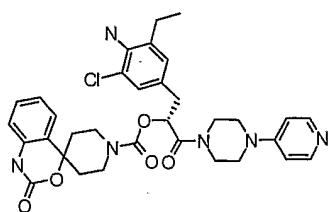
26



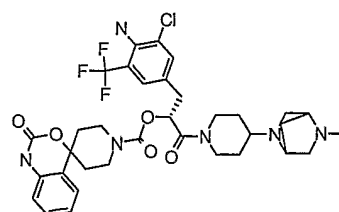




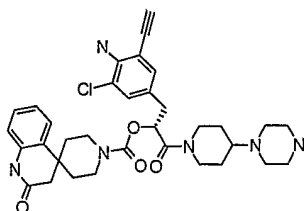
55



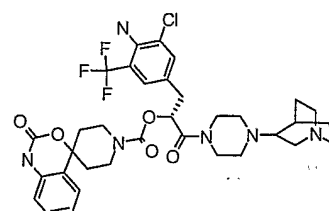
56



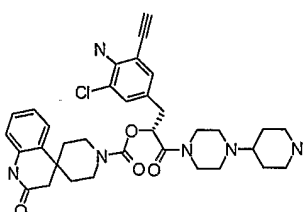
57



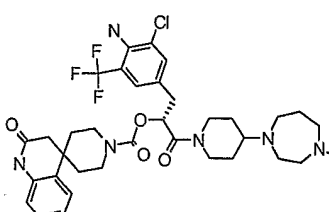
58



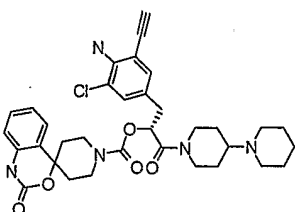
59



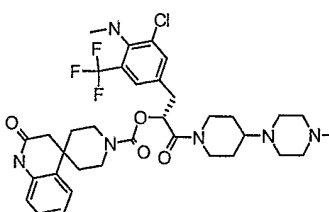
60



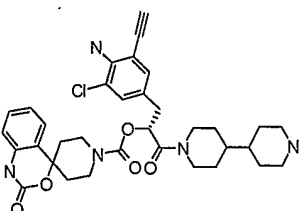
61



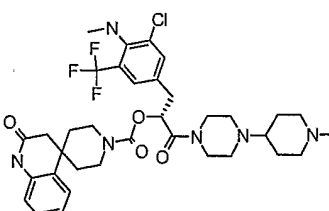
62



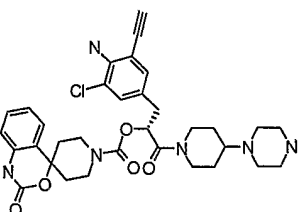
63



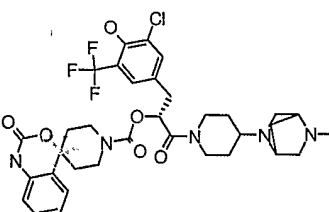
64



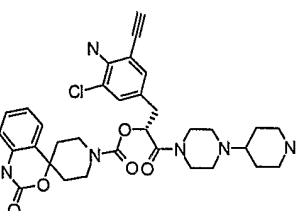
65



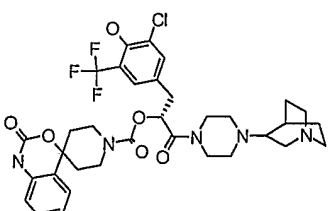
66

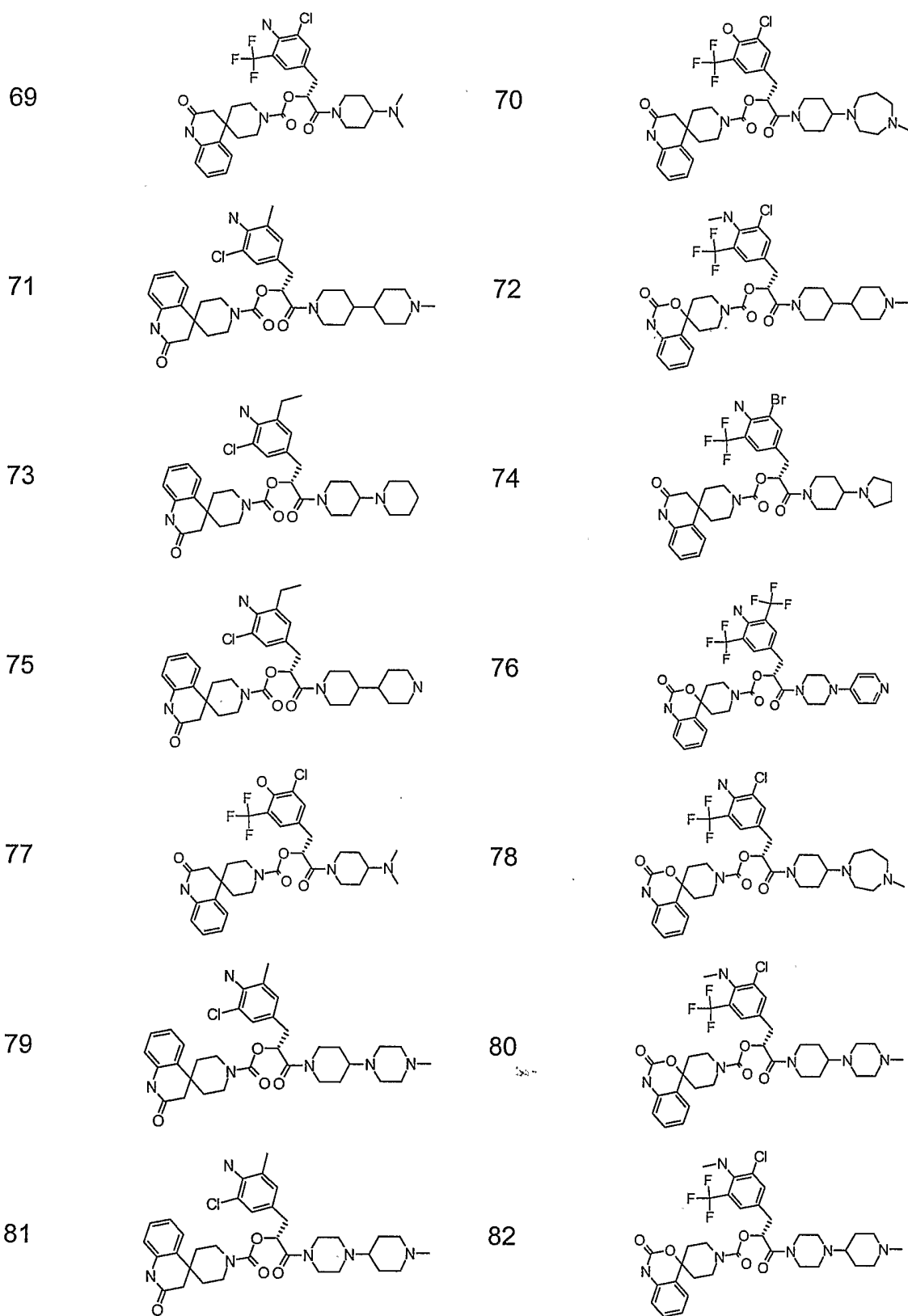


67



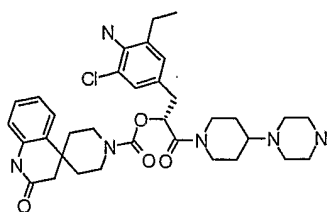
68



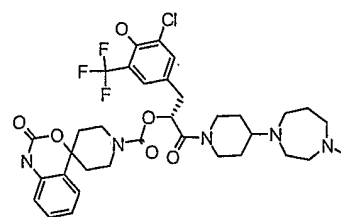


- 9 -

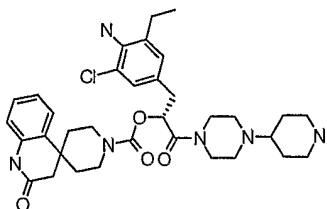
83



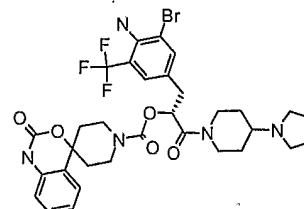
84



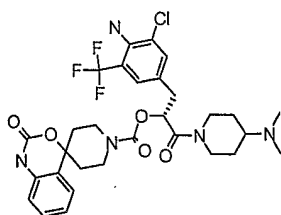
85



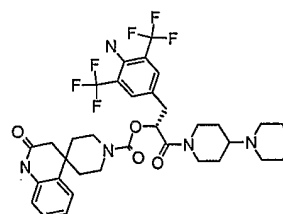
86



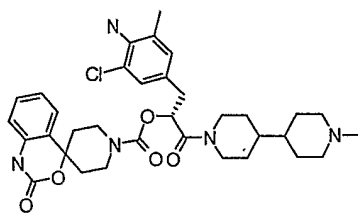
87



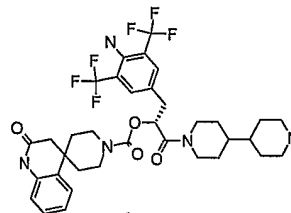
88



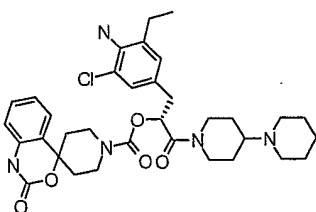
89



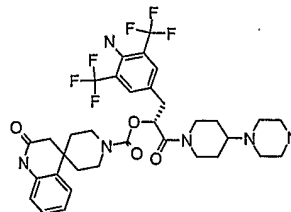
90



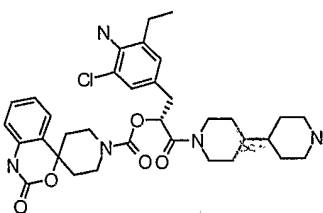
91



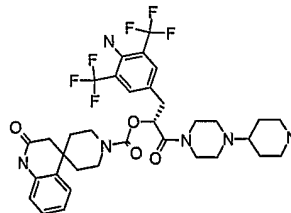
92



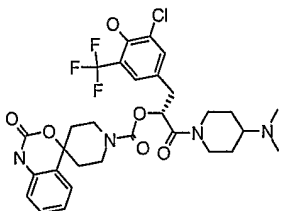
93



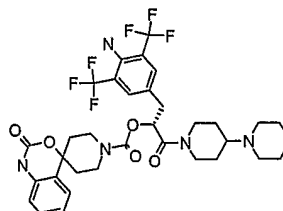
94



95

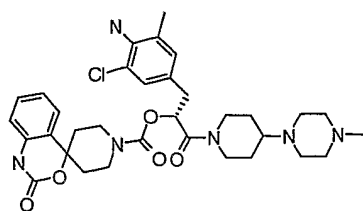


96

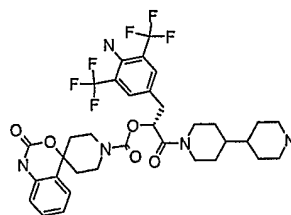


- 10 -

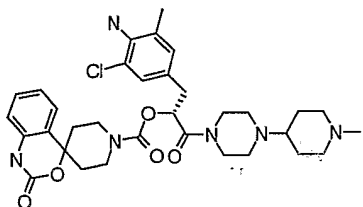
97



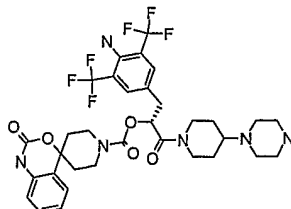
98



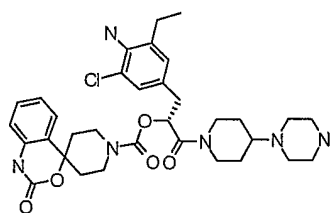
99



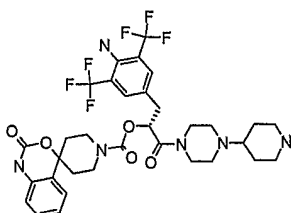
100



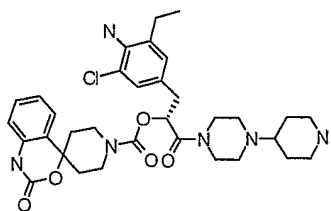
101



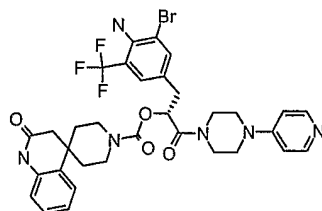
102



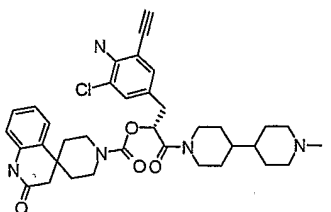
103



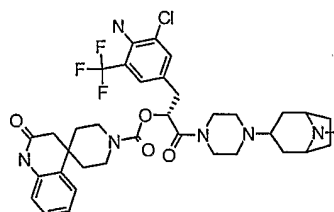
104



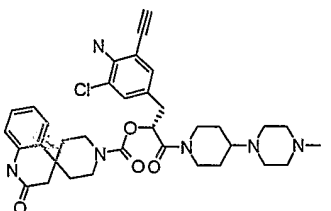
105



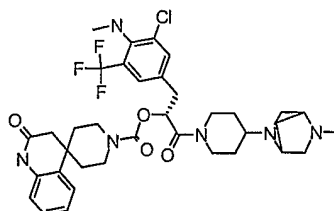
106



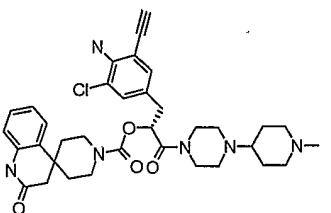
107



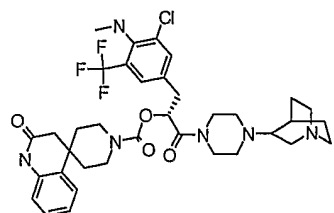
108



109

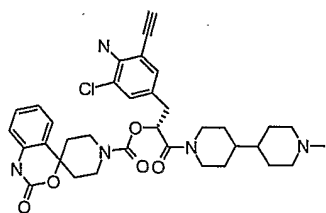


110

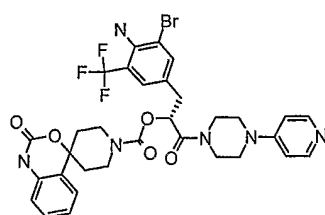


- 11 -

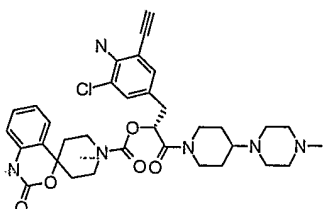
111



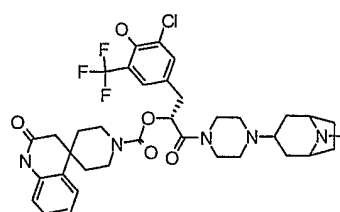
112



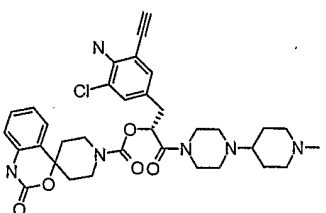
113



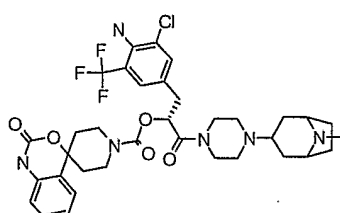
114



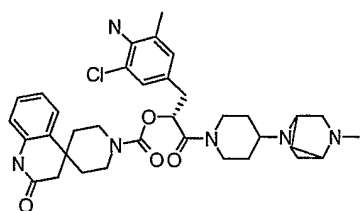
115



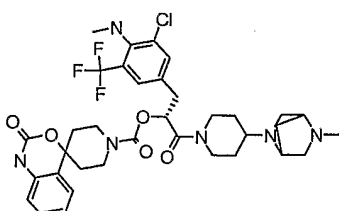
116



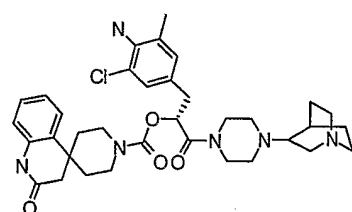
117



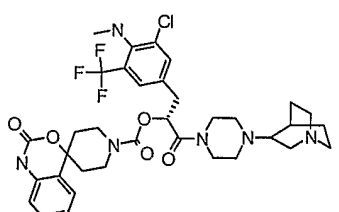
118



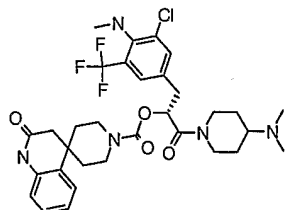
119



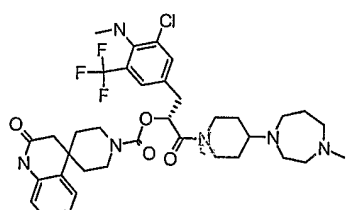
120



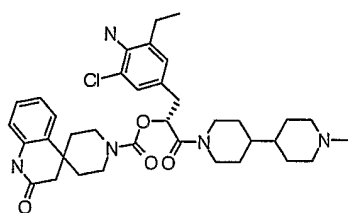
121



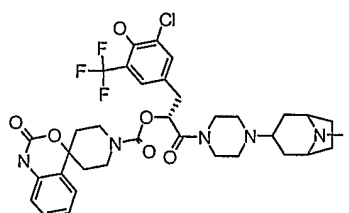
122



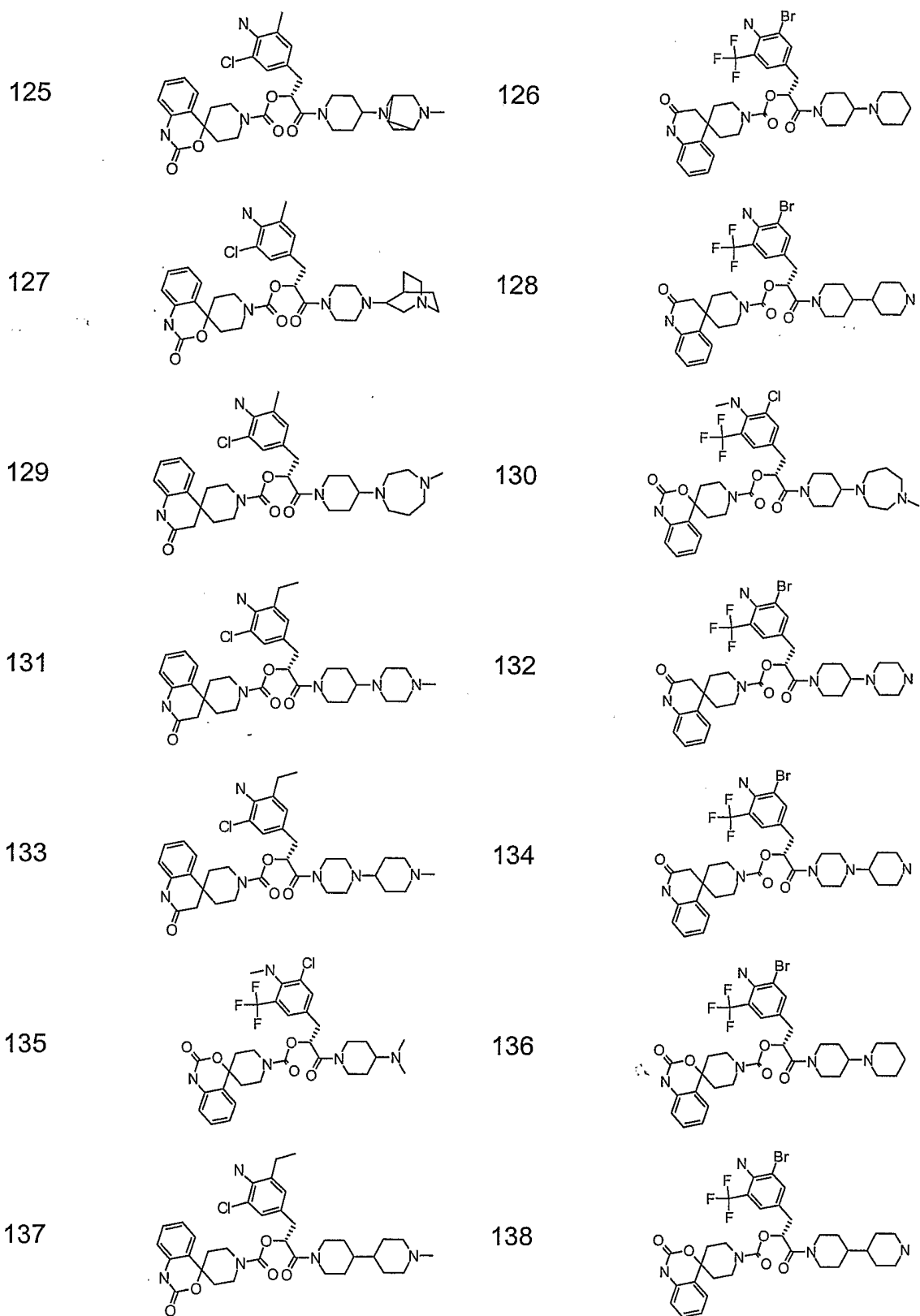
123



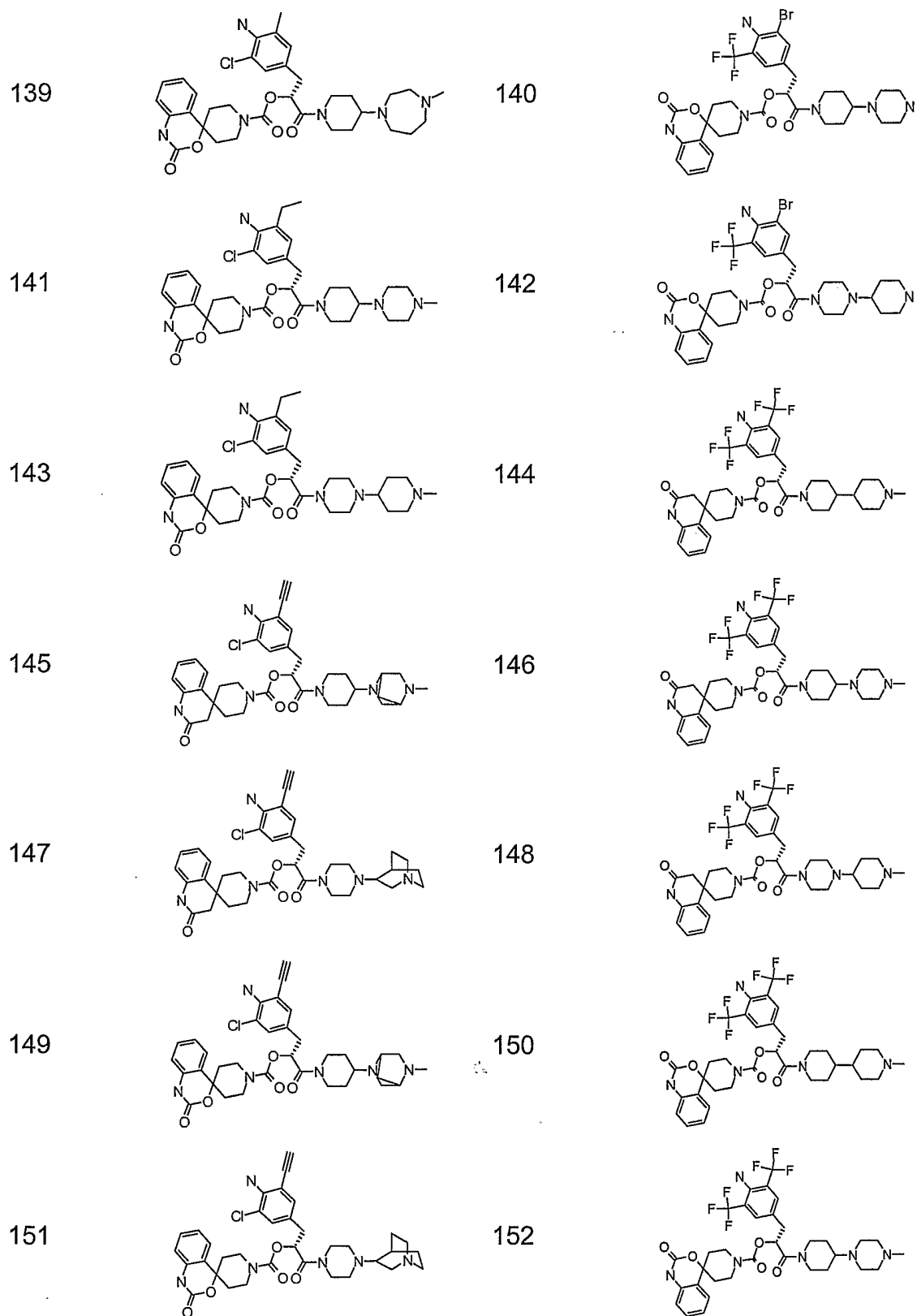
124



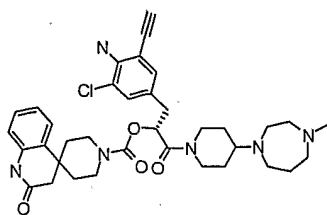
- 12 -



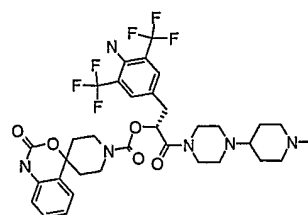
- 13 -



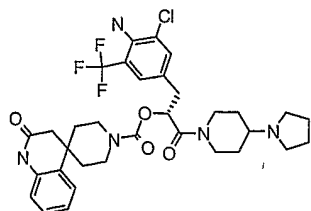
153



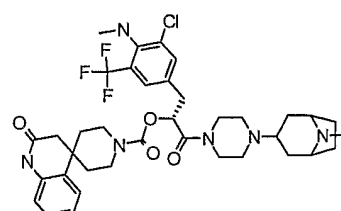
154



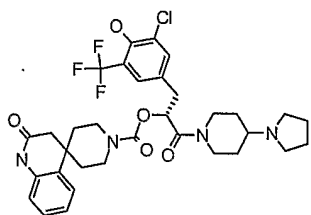
155



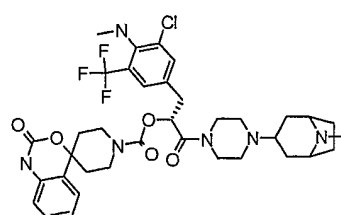
156



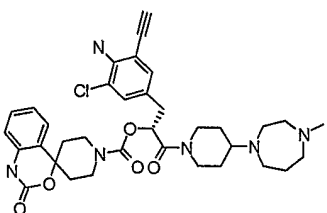
157



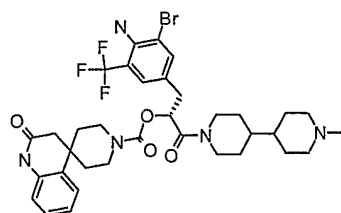
158



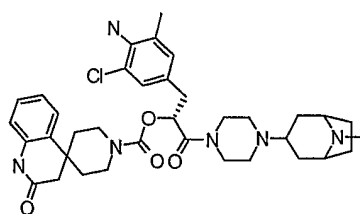
159



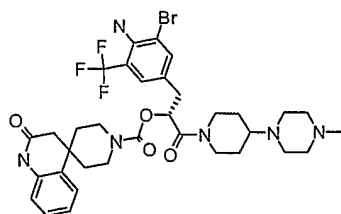
160



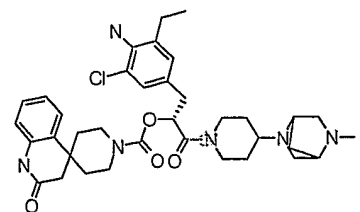
161



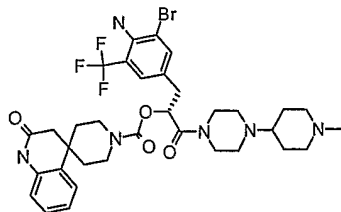
162



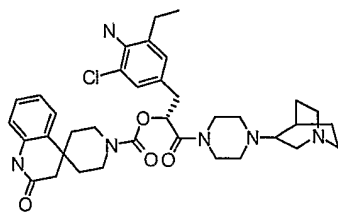
163



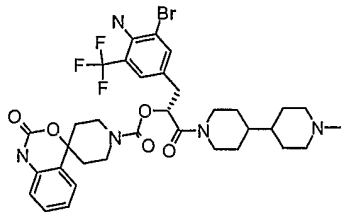
164

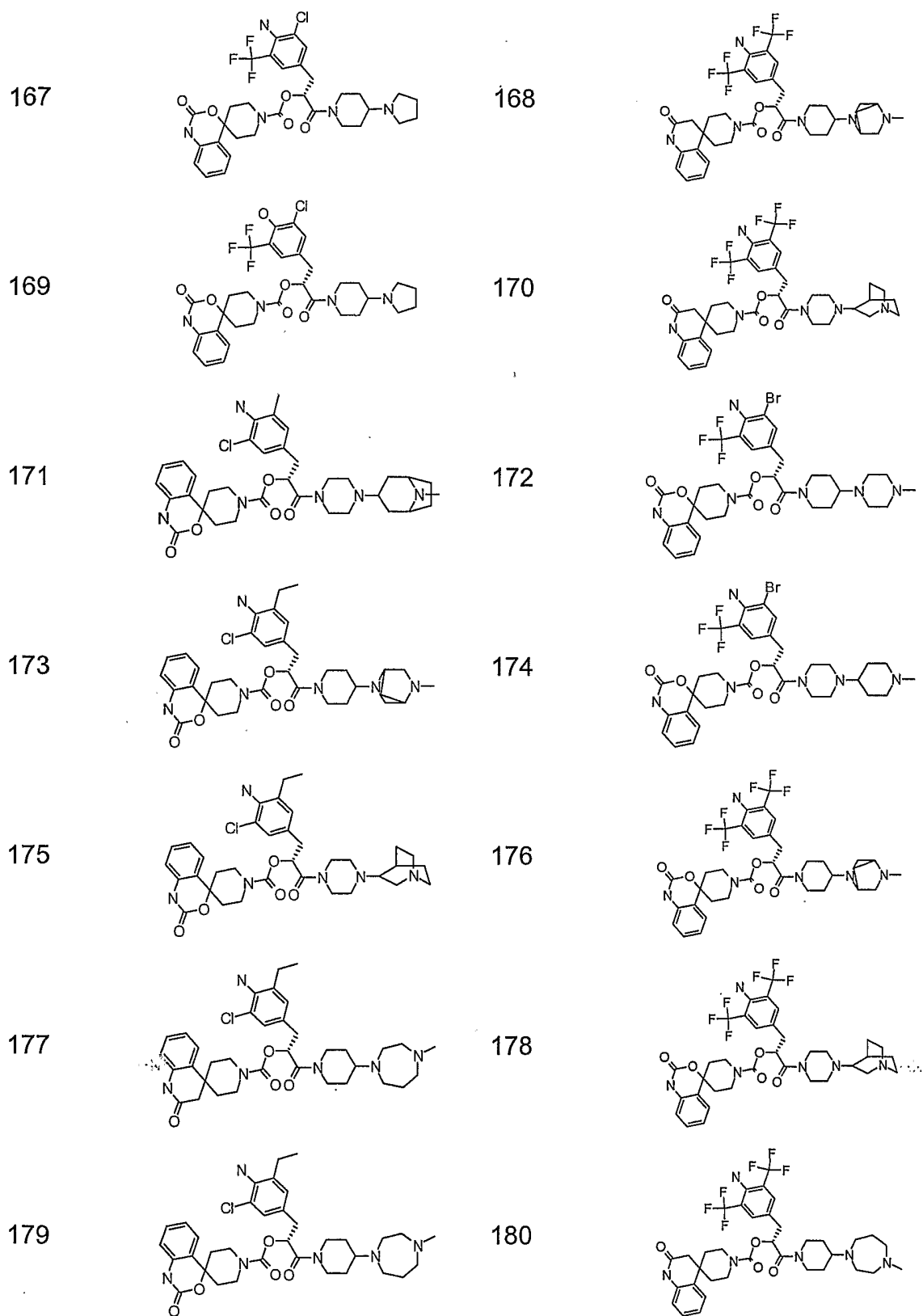


165



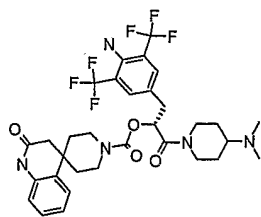
166



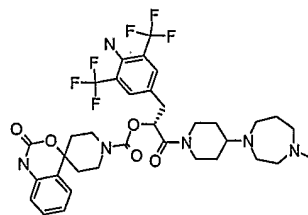


- 16 -

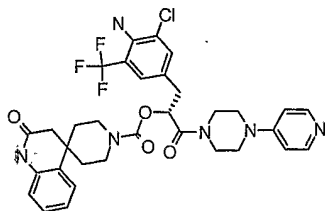
181



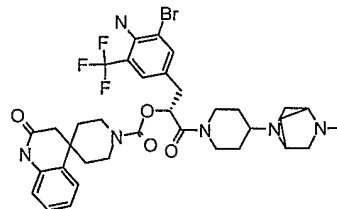
182



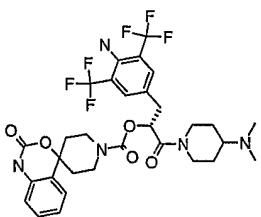
183



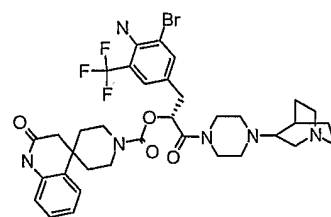
184



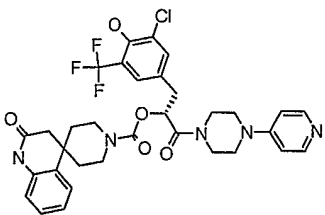
185



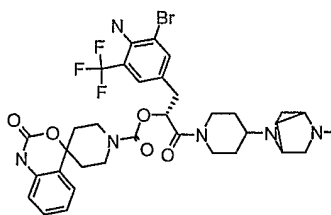
186



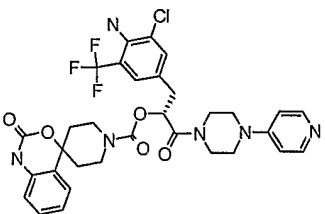
187



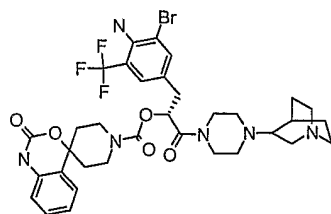
188



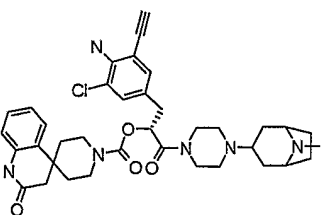
189



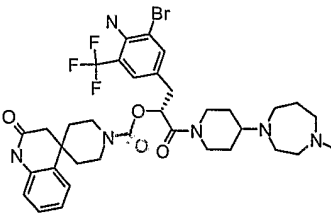
190



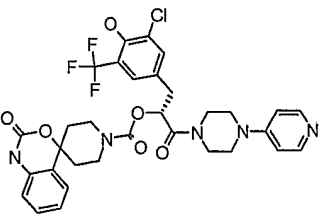
191



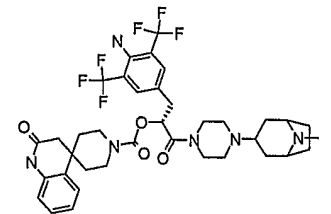
192



193

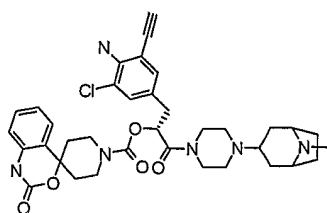


194

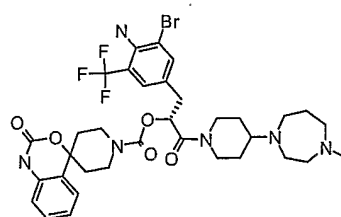


- 17 -

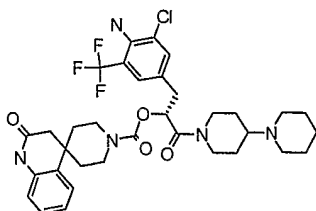
195



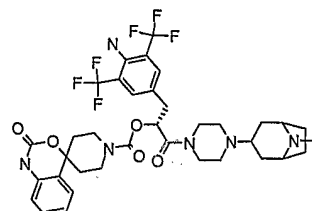
196



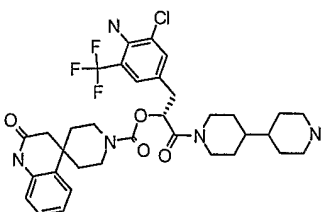
197



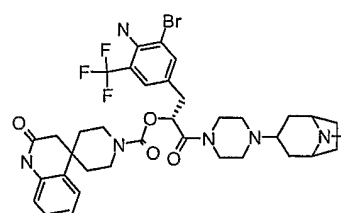
198



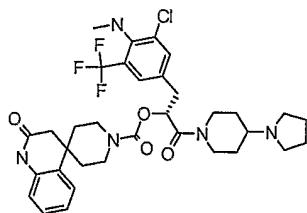
199



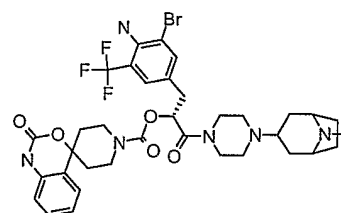
200



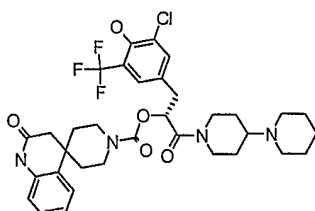
201



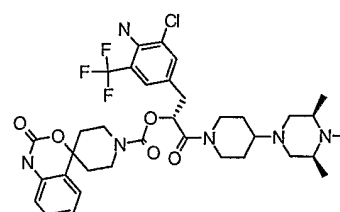
202



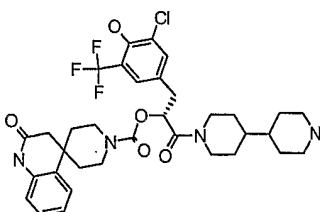
203



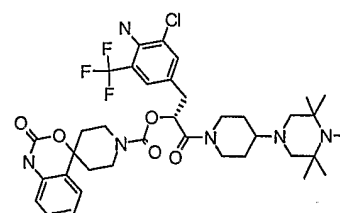
204



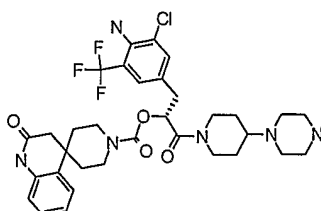
205



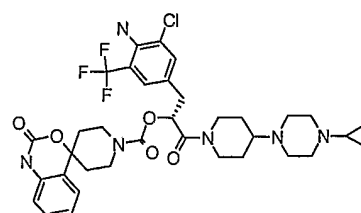
206



207

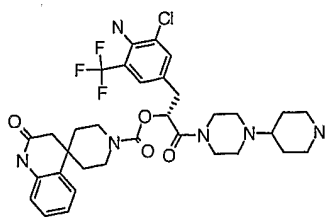


208

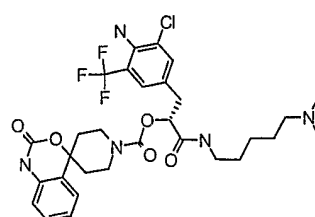


- 18 -

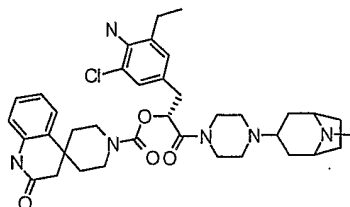
209



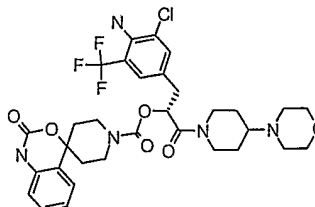
210



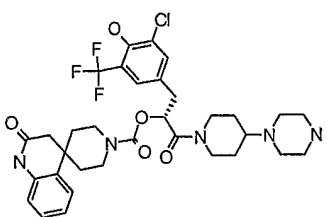
211



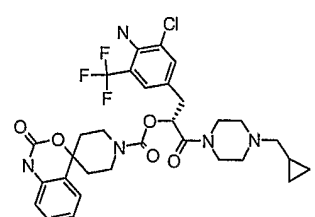
212



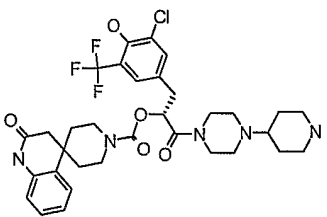
213



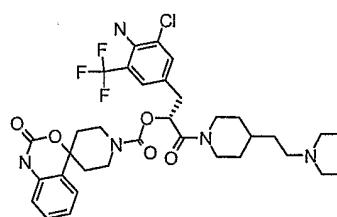
214



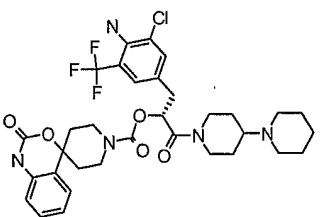
215



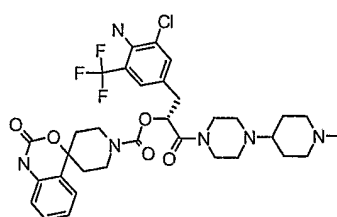
216



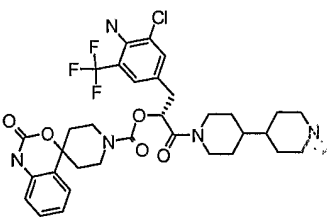
217



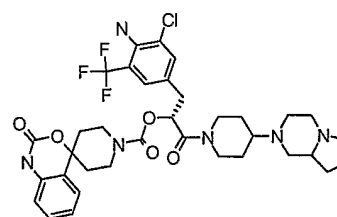
218



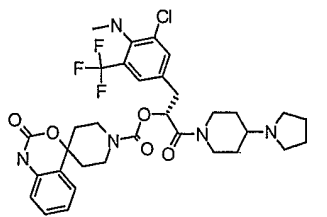
219



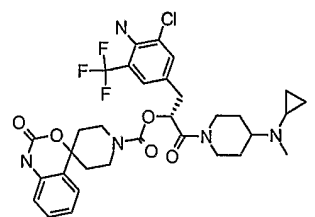
220



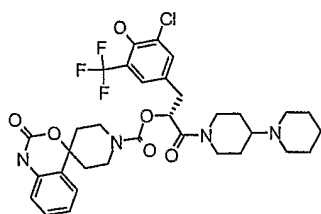
221



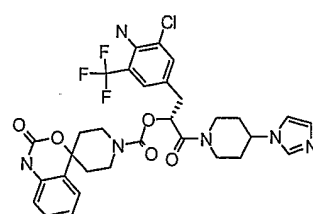
222



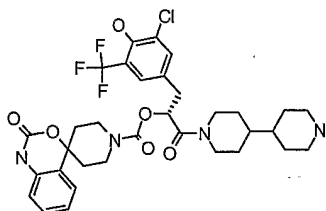
223



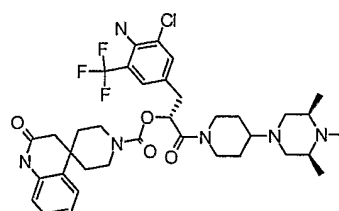
224



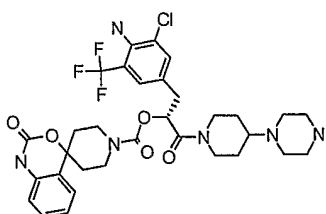
225



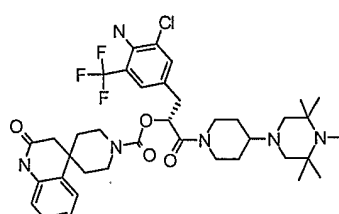
226



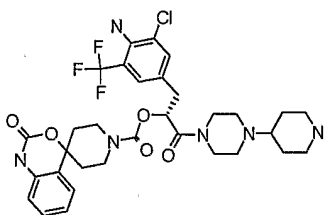
227



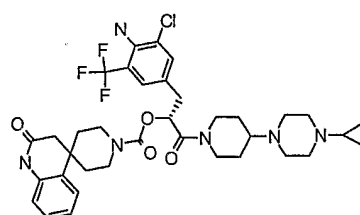
228



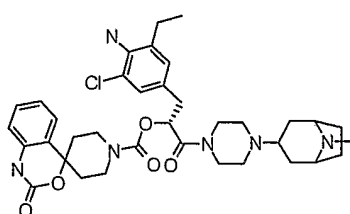
229



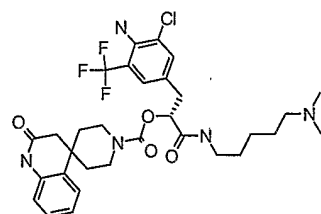
230



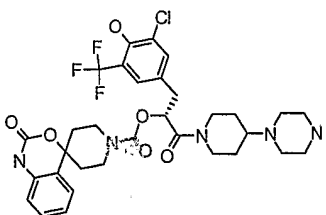
231



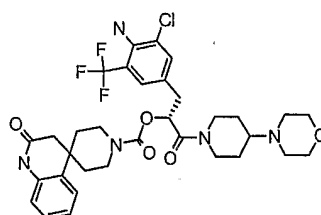
232



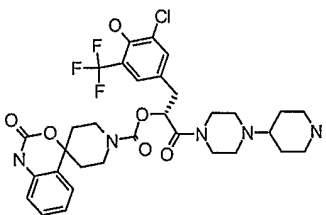
233



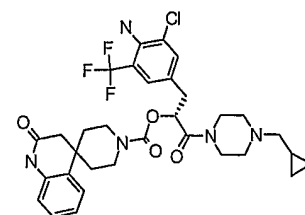
234



235

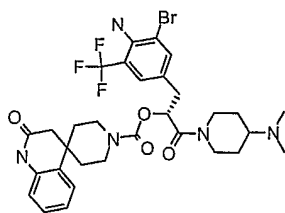


236

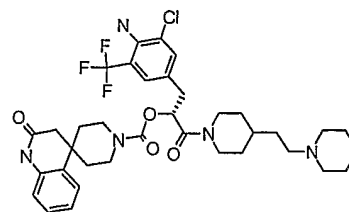


- 20 -

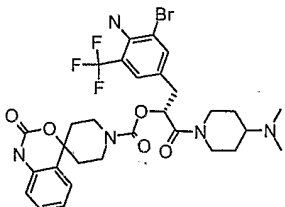
237



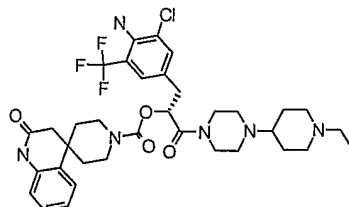
238



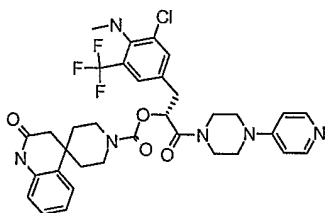
239



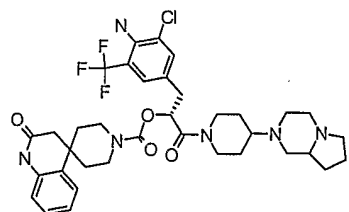
240



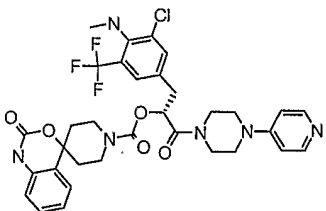
241



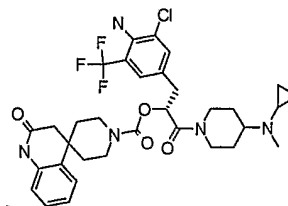
242



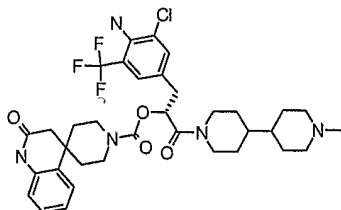
243



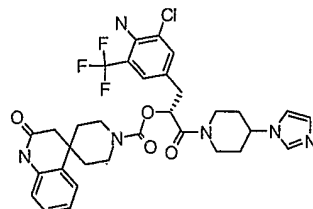
244



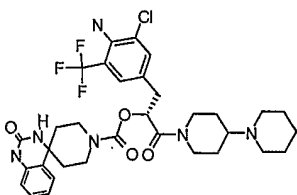
245



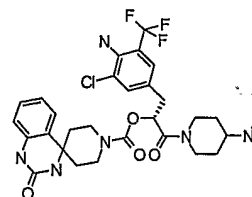
246



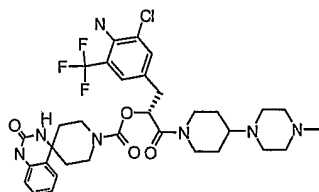
247



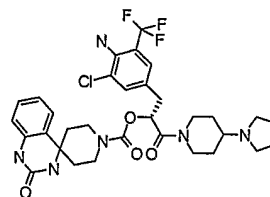
248



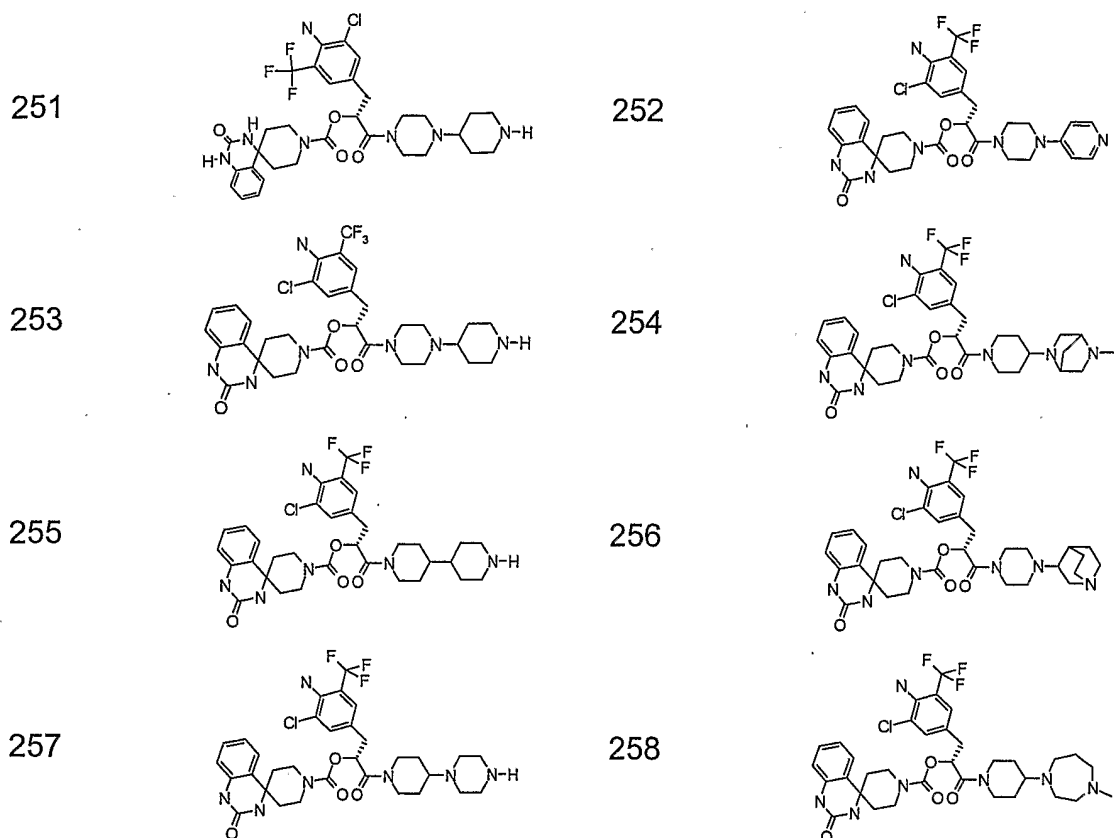
249



250



- 21 -



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Hydrate, deren Gemische und deren Salze sowie die Hydrate der Salze, wobei den Verbindungen

- 5 (1) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1'-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- (2) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1'-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,
- 10 (3) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1'-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester,
- 15 (4) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1'-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(R)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-

- 22 -

ethylester,

- (5) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

- (6) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

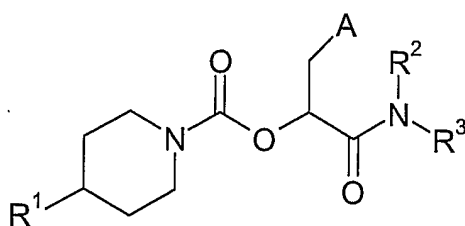
- (7) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-
2-oxo-ethylester,

- (8) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-
ethylester,

deren Tautomeren, deren Diastereomeren, deren Enantiomeren, deren Hydraten,
deren Gemischen und deren Salzen sowie den Hydraten der Salze eine heraus-
ragende Bedeutung zukommt.

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

- (a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

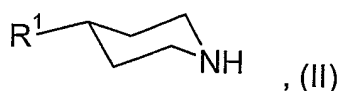


, (I)

- 23 -

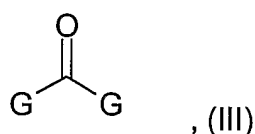
in der A und R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind:

Umsetzung eines Piperidins der allgemeinen Formel



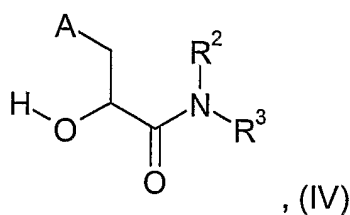
in der R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist,

mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel



in der G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bevorzugt das Chloratom, die *p*-Nitrophenoxy- oder Trichlormethoxy-Gruppe, bedeutet, und

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

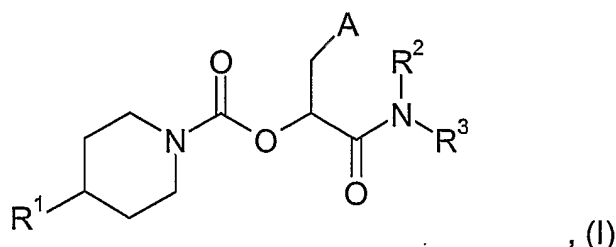


20 in der A, R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

25 Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, dass man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten (II) oder (IV) mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivates der allgemeinen Formel (III) in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der

anderen Komponente (II) oder (IV) zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)-carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise von Triethylamin, N-Ethyldiisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diaza-bicyclo-[4.3.0]-non-5-en, 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan oder 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-un-dec-7-en, durchgeführt. Als Lösungsmittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30°C und $+25^{\circ}\text{C}$, bevorzugt -5°C und $+10^{\circ}\text{C}$, für die zweite Reaktionsstufe zwischen $+15^{\circ}\text{C}$ und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen $+20^{\circ}\text{C}$ und $+70^{\circ}\text{C}$ (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53-93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, S. 1937-1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569-4572 (1983); S.R. Sandler und W. Karo in "Organic Functional Group Preparations", Vol. II, S. 223-245, Academic Press, New York 1971).

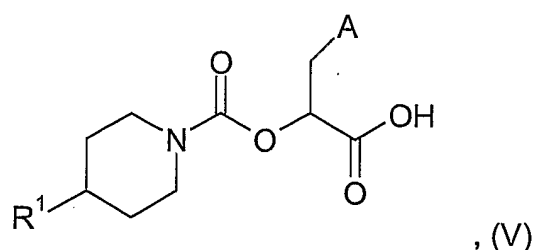
(b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der A und R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel

- 25 -



in der A und R¹ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR²R³, in der R² und R³ wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der
 5 Maßgabe, dass sie keine freie weitere ungeschützte primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten.

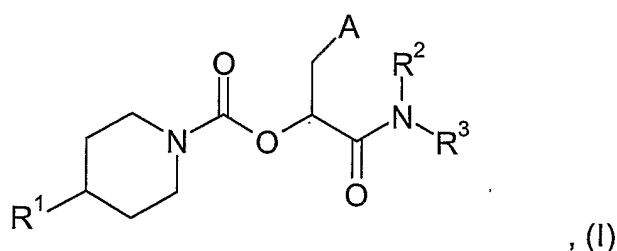
Eine gegebenenfalls in dem Rest -NR²R³ zusätzlich vorhandene primäre oder sekundäre Aminofunktion wird jeweils mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen.

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

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

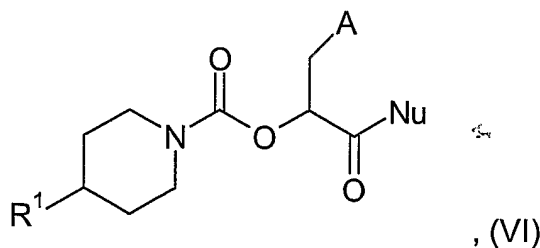
"gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden Carbonsäure der allgemeinen Formel (V) und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit den Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Lösemittel und bei Temperaturen zwischen -20°C und $+25^\circ\text{C}$, bevorzugt zwischen 0°C und $+25^\circ\text{C}$.

(c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



in der A und R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der A und R^1 wie eingangs erwähnt definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebe-

nenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1*H*-Pyrazol-1-yl-, eine 1*H*-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1*H*-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, *p*-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-,
5 2(1*H*)-Oxopyridin-1-yl-oxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyoxy-, 1*H*-Benzo-triazol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^2R^3 , in der R^2 und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine weitere freie, ungeschützte,
10 primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist.

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und $+120^\circ\text{C}$, bevorzugt
15 -10°C und $+30^\circ\text{C}$, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise
20 Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, *N*-Ethyldiisopropylamin, *N*-Ethyldicyclohexylamin, 1,4-Di-azabicyclo[2.2.2]octan oder 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-undec-7-en, als Lösungsmittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, *N*-Methylpyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonat oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch
25 auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

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

30

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

5

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

10

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

20

25

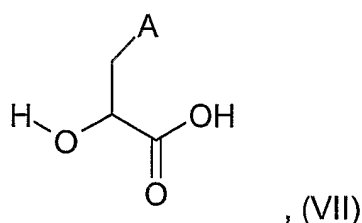
Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente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

30

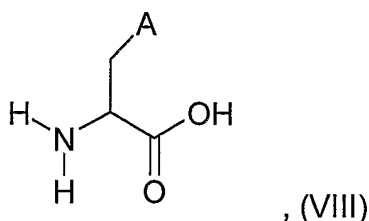
Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (II) erhält man, soweit sie nicht

literaturbekannt sind, entsprechend den in der internationalen Patentanmeldung WO 03/104236 angegebenen Verfahren. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (III) sind käuflich. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus Hydroxycarbonsäuren und Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 herstellen.

Für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) können die für die Synthese benötigten Hydroxycarbonsäuren der allgemeinen Formel



in der die Reste A wie eingangs erwähnt definiert ist, aus Verbindungen der allgemeinen Formel

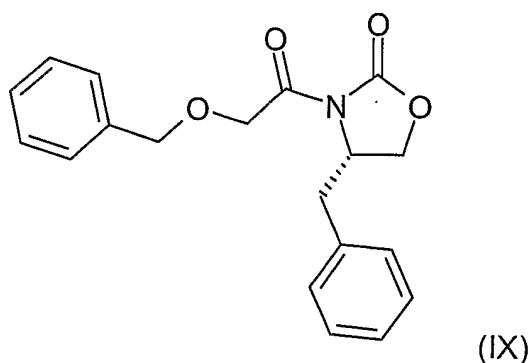


in der A wie eingangs erwähnt definiert ist, gewonnen werden.

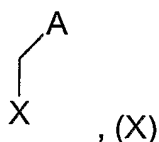
Unter der Maßgabe, dass die Reste A nicht die Amino- oder Methylaminogruppe enthalten, können durch Diazotierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) mit einem geeigneten Diazotierungsreagenz, bevorzugt Natriumnitrit in sauren Milieu, die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) erhalten werden. Bei Einsatz enantiomerenreiner Verbindungen werden die entsprechenden enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen erhalten, wobei die Reaktion unter Retention der Konfiguration abläuft.

Ein weiterer Zugang zu Verbindungen der allgemeinen Formel (VII), in der die Reste

A wie eingangs erwähnt definiert sind, besteht in der Alkylierung der Verbindung



- 5 mit entsprechend substituierten Benzylchloriden, Benzylbromiden oder Benzyliodiden der allgemeinen Formel



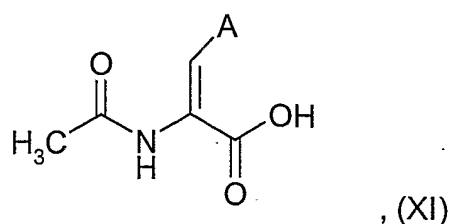
- 10 in der die Reste A wie eingangs erwähnt definiert ist und X ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeutet, in Analogie zu literaturbekannten Methoden (Michael T. Crimmins, Kyle A. Emmitte und Jason D. Katz, Org. Lett. 2, 2165-2167 [2000]).

15 Die entstehenden diastereomeren Produkte können dann mit Hilfe physiko-chemischer Methoden, bevorzugt mit Hilfe chromatographischer Methoden, getrennt werden. Die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars, Kupplung mit Aminen der allgemeinen Formel HNR^2R^3 und Abspaltung der Benzylschutzgruppe eröffnet ebenfalls einen Zugang zu enantiomerenreinen Hydroxycarbonsäureverbindungen des allgemeinen Formel (IV).

20

Verbindungen der allgemeinen Formel (VII), in der die Reste A wie eingangs erwähnt definiert sind, können weiterhin durch Verkochen von 2-Acetylamino-3-phenyl-acrylsäuren der allgemeinen Formel

- 31 -



mittels starker Säuren und anschließender Reduktion der entstandenen 2-Hydroxy-3-phenyl-acrylsäuren erhalten werden.

5

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise

10 Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur ein Chiralitätselement besitzen. 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

20 Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

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

25

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

30 Verwendung und deren Herstellung.

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

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

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

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO₃ 16.2, MgSO₄
15 0.8, NaHPO₄ 1.0, CaCl₂ 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH 7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x g zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40),
20 angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 µl des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM ¹²⁵I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Related Peptide

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

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

Die eingangs erwähnten Verbindungen zeigen in dem beschriebenen Test IC₅₀-Werte ≤ 10000 nM.

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

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

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

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die pA₂-Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in dem beschriebenen *in vitro* Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen
30 10^{-12} bis 10^{-5} M.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die erfindungsgemäßen Verbindungen auch die folgenden Erkrankungen positiv:

Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), complex regional pain syndrome (CRPS1), cardiovaskuläre Erkrankungen, Morphintoleranz, Clostridium-toxin-bedingte Durchfallerkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlenbedingte Hautschäden inklusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), neurogene Entzündungen der oralen Mucosa, entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis. Darüber hinaus zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die Symptomatik menopausaler, durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachter Hitzewallungen östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten wird durch die CGRP-Antagonisten der vorliegenden Anwendung präventiv und akut-therapeutisch günstig beeinflusst, wobei sich dieser Therapieansatz vor der Hormonsubstitution durch Nebenwirkungsarmut auszeichnet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subkutaner Gabe 0.01 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, bei oraler Gabe 0.01 bis 20 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, und bei nasaler oder inhalativer Gabe 0.01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

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

angegebenen Obergrenzen betragen kann.

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

Als Kombinationspartner denkbare Wirkstoffklassen sind z.B. Angiotensin-II Rezeptorantagonisten, α -Agonisten und α -Antagonisten, 5-HT_{1B/1D}-Agonisten, AMPA-Antagonisten, schwachen Analgetica, Antidepressiva, Antiemetika, Antikonvulsiva, Antimuscarinika, β -Blocker, Calcium-Antagonisten, Corticosteroide, Ergot-Alkaloiden, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Neurokinin-Antagonisten, Neuroleptika, nichtsteroidale Antiphlogistika, NO-Synthase-Hemmer, Prokinetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder andere Antimigränemitteln, die zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen eingearbeitet werden können.

25

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise die nicht-steroidalen Antiphlogistika Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Azathioprin, Diclofenac, Diflunisal, Fenbufen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Leflunomid, Lornoxicam, Mefenaminsäure, Naproxen, Phenylbutazon, Piroxicam, Sulfasalazin, Tenoxicam, Zomepirac oder deren physiologisch verträgliche Salze sowie Meloxicam und andere selektive COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Rofecoxib und Celecoxib, in Betracht.

30

Weiterhin können z.B. Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Tasosartan, Telmisartan, Valsartan, Duloxetine, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Vigabatrin, Timolol, Isomethepten, Pizotifen, Botox, Gabapentin, 5 Topiramat, Riboflavin, Montelukast, Lisinopril, Prochlorperazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Metoprolol, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitriptylin, Lidocain oder Diltiazem und andere 5-HT_{1B/1D}-Agonisten wie z.B. Almotriptan, Avitriptan, Donitriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan 10 und Zolmitriptan sowie deren physiologisch verträgliche Salze verwendet werden.

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

15

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

Experimenteller Teil

25

Für die hergestellten Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor.

Wenn nicht anders angegeben, werden R_F-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammer- 30 sättigung bestimmt.

Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃ beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser.

Soweit nicht anders vermerkt sind die bei den Aufarbeitungen der Reaktionslösungen verwendeten Säure-, Basen- und Salzlösungen wässrige Systeme der angegebenen Konzentrationen.

5 Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35 bis 70 µm) verwendet. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

10

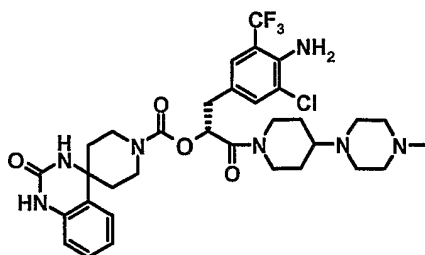
Cyc	Cyclohexan
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
15 EtOAc	Essigsäureethylester
HCl	Salzsäure
Hünigbase	Ethyl-diisopropylamin
LiOH	Lithiumhydroxid
MeOH	Methanol
20 RT	Raumtemperatur
TBME	<i>tert.</i> -Butyl-methylether
TBTU	2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-Tetrafluorborat
THF	Tetrahydrofuran

25 Beispiel 1

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

30

- 38 -



(1a) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1'-chinazolin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

5 Eine Mischung aus 0.62 g (5.07 mmol) DMAP, 1.02 g (5.06 mmol) Chlorameisen-
säure-4-nitrophenylester und 20 mL Pyridin wurde 40 min bei RT gerührt, mit 1.50 g
(5.04 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäure-
methylester, gelöst in 20 mL Pyridin, tropfenweise versetzt und 2 h bei RT gerührt.
Nach Zugabe von 1.2 g (5.52 mmol) 2',3'-Dihydro-2'-oxospiro-piperidin-4,4'-(1'*H*)-
10 chinazolin wurde das Gemisch über Nacht bei RT gerührt, mit 60 mL TBME versetzt,
dreimal mit 1 M KHSO₄-Lösung und sechsmal mit 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen.
Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem
Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel
gereinigt.

15 Ausbeute: 1.20 g (44% der Theorie)
MS: (M+H)⁺ = 541/543 (CI)
R_f = 0.61 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

(1b) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1'-chinazolin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
20 2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

Eine Mischung aus 1.20 g (2.22 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4H-3',1'-chinazolin-
4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-
methoxycarbonyl-ethylester und 50 ml THF wurde mit einer wässrigen Lösung von
100 mg (4.09 mmol) LiOH versetzt und 4 Stunden bei RT gerührt. Das
25 Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, mit Wasser versetzt
und die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert. Anschließend wurde die
wässrige Phase durch Zugabe von 1 molarer Salzsäure sauer gestellt und mit DCM
erschöpfend extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über
Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Ausbeute: 0.90 g (77% der Theorie)
 MS: $(M+H)^+ = 525/527$ (CI)
 $R_f =$ 0.17 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

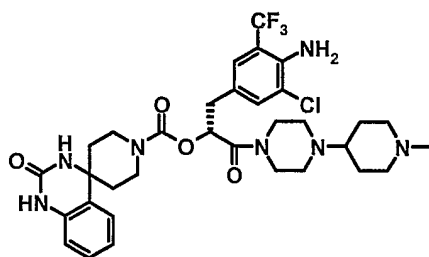
- 5 (1c) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

Zur Lösung von 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester in 15 mL THF wurden 80 mg (0.24 mmol) TBTU und 0.05 mL (0.28 mmol) Hünigbase gegeben und 30 min bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung mit 40 mg (0.21 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin, gelöst in 5 mL THF, versetzt und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 30 mL EtOAc wurde das Reaktionsgemisch zweimal mit je 20 mL 15% K₂CO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Gradient DCM zu DCM/MeOH/NH₃ 50:45:5) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (31% der Theorie)
 MS: $(M+H)^+ = 692/694$ (CI)
 20 $R_f =$ 0.36 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 2

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester



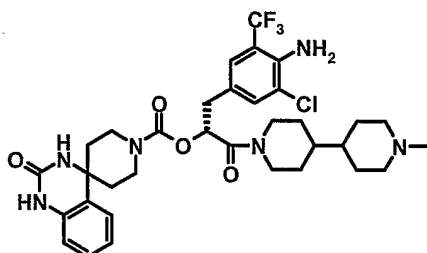
Analog Beispiel (1c) konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 40 mg (0.22 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin das Produkt erhalten werden.

- 5 Ausbeute: 20 mg (15% der Theorie)
 MS: $(M+H)^+ = 692/694$ (Cl)
 R_f = 0.30 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 3

10

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-2-oxo-ethylester



15

Analog Beispiel (1c) konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 40 mg (0.22 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidiny das

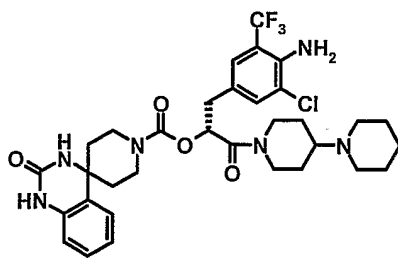
20 Produkt erhalten werden.

- Ausbeute: 10 mg (8% der Theorie)
 MS: $(M+H)^+ = 691/693$ (Cl)
 R_f = 0.37 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

25 Beispiel 4

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethylester

- 41 -



Analog Beispiel (1c) konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1'-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 40 mg (0.23 mmol) [1,4']Bipiperidinyll das Produkt erhalten werden.

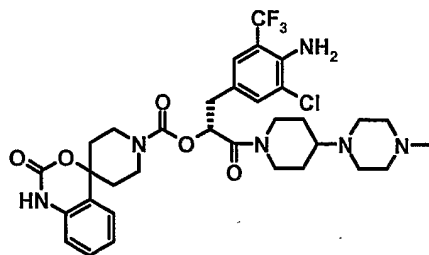
Ausbeute: 40 mg (31% der Theorie)

MS: (M+H)⁺ = 677/679 (Cl)

R_f = 0.46 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 5

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1'-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester



(5a) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1'-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester

Analog Beispiel (1a) konnte aus 1.5 g (5.04 mmol) (*R*)-3-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-hydroxy-propionsäuremethylester und 1.2 g (5.50 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1'-benzoxazin-4,4'-piperidin das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 0.85 g (31% der Theorie)

MS: (M+H)⁺ = 542/544 (Cl)

R_f = 0.56 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

(5b) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester

5 Analog Beispiel (1b) konnte aus 850 mg (1.57 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-methoxycarbonyl-ethylester und 80 mg (3.27 mmol) LiOH das Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 570 mg (69% der Theorie)

10 MS: (M+H)⁺ = 528/530 (CI)

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

(5c) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester

15 Analog Beispiel (1c) konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 40 mg (0.21 mmol) 1-Methyl-4-piperidin-4-yl-piperazin das Produkt erhalten werden.

20 Ausbeute: 70 mg (53% der Theorie)

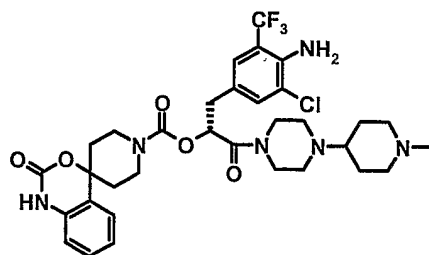
MS: (M+H)⁺ = 693/695 (CI)

R_f = 0.46 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 6

25

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester



Analog Beispiel (1c) konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 40 mg (0.22 mmol) 1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperazin das Produkt erhalten werden.

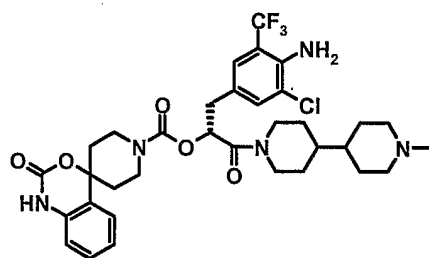
Ausbeute: 50 mg (38% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 693/695$ (CI)

$R_f = 0.34$ (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

Beispiel 7

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidinyl-1-yl)-2-oxo-ethylester



Analog Beispiel (1c) konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-1-carboxy-ethylester und 40 mg (0.22 mmol) 1-Methyl-[4,4']bipiperidinyl das Produkt erhalten werden.

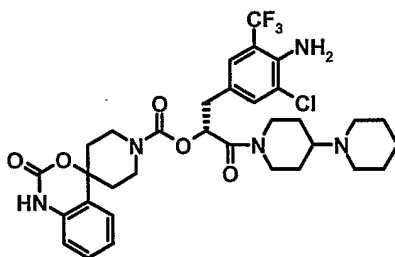
Ausbeute: 40 mg (30% der Theorie)

MS: $(M+H)^+ = 692/694$ (CI)

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

Beispiel 8

1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-
 5 amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethylester



Analog Beispiel (1c) konnte aus 100 mg (0.19 mmol) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-
 10 3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-2-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-
 phenyl)-1-carboxy-ethylester und 40 mg (0.23 mmol) [1,4']Bipiperidiny das Produkt
 erhalten werden.

Ausbeute: 40 mg (31% der Theorie)

MS: (M+H)⁺ = 678/680 (CI)

15 R_f = 0.44 (Kieselgel, DCM/Cyc/MeOH/NH₃ 70:15:15:2)

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

20

Beispiel I:

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff 1.0 mg

Milchzucker 20.0 mg

Hartgelatine-kapseln 50.0 mg

- 45 -

71.0 mg

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel II:

- 10 Inhalationslösung für Respimat[®] mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

- | | | |
|------------------------|--------|----|
| Wirkstoff | 1.0 | mg |
| 15 Benzalkoniumchlorid | 0.002 | mg |
| Dinatriumedetat | 0.0075 | mg |
| Wasser gereinigt ad | 15.0 | µl |

Herstellungsverfahren:

20

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

Beispiel III:

25

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

- | | | |
|---------------------|-------|----|
| 30 Wirkstoff | 0.1 | g |
| Natriumchlorid | 0.18 | g |
| Benzalkoniumchlorid | 0.002 | g |
| Wasser gereinigt ad | 20.0 | ml |

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

5 Beispiel IV:

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

10 1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

15 Herstellungsverfahren:

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

Beispiel V:

20

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
25 Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

30 Herstellungsverfahren:

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

Beispiel VI:

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

5 Zusammensetzung:

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

10 Wasser für Injektionszwecke ad 5 ml

Herstellung:

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

Beispiel VII:

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

20

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogen- phosphat = KH_2PO_4	12 mg

25 Dinatriumhydrogen

phosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
--	------

Natriumchlorid	180 mg
----------------	--------

Human-Serum-Albumin	50 mg
---------------------	-------

Polysorbat 80	20 mg
---------------	-------

30 Wasser für Injektionszwecke ad 20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydro-

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

5 Beispiel VIII:

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Lösungsmittel für Lyophilisat:

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

Herstellung:

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

Beispiel IX:

- 30 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
--------------	-------

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

5

Herstellung:

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

10

Beispiel X:

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

15 Zusammensetzung:

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

20

Herstellung:

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

25

Beispiel XI:

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

30 Zusammensetzung:

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

- 50 -

Herstellung:

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

5

Beispiel XII:

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

10 Zusammensetzung:

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

15

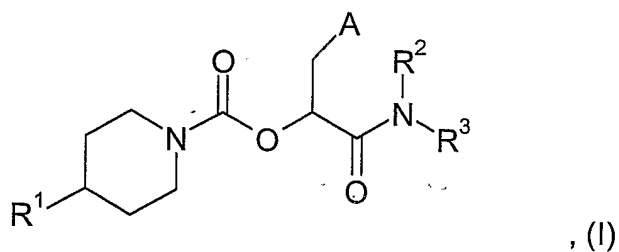
Herstellung:

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

20

Patentansprüche

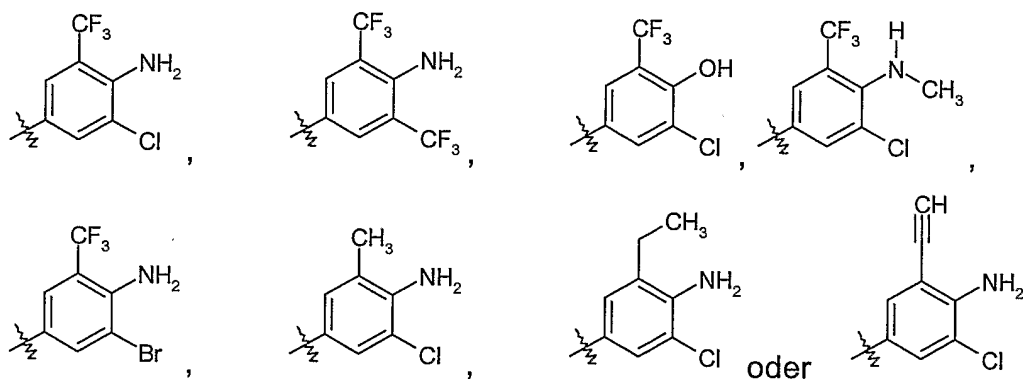
1. CGRP-Antagonisten der allgemeinen Formel



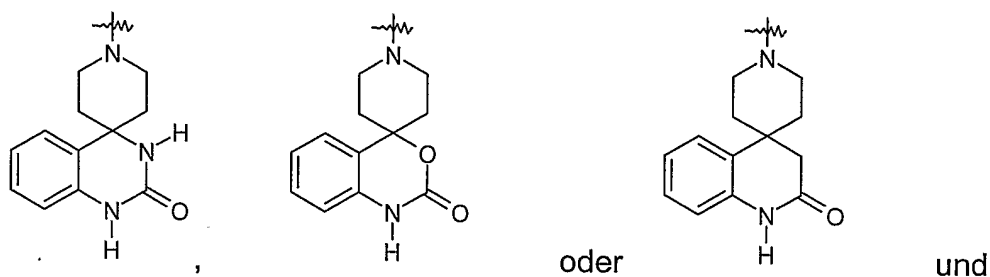
in der

A einen Rest der Formel

10

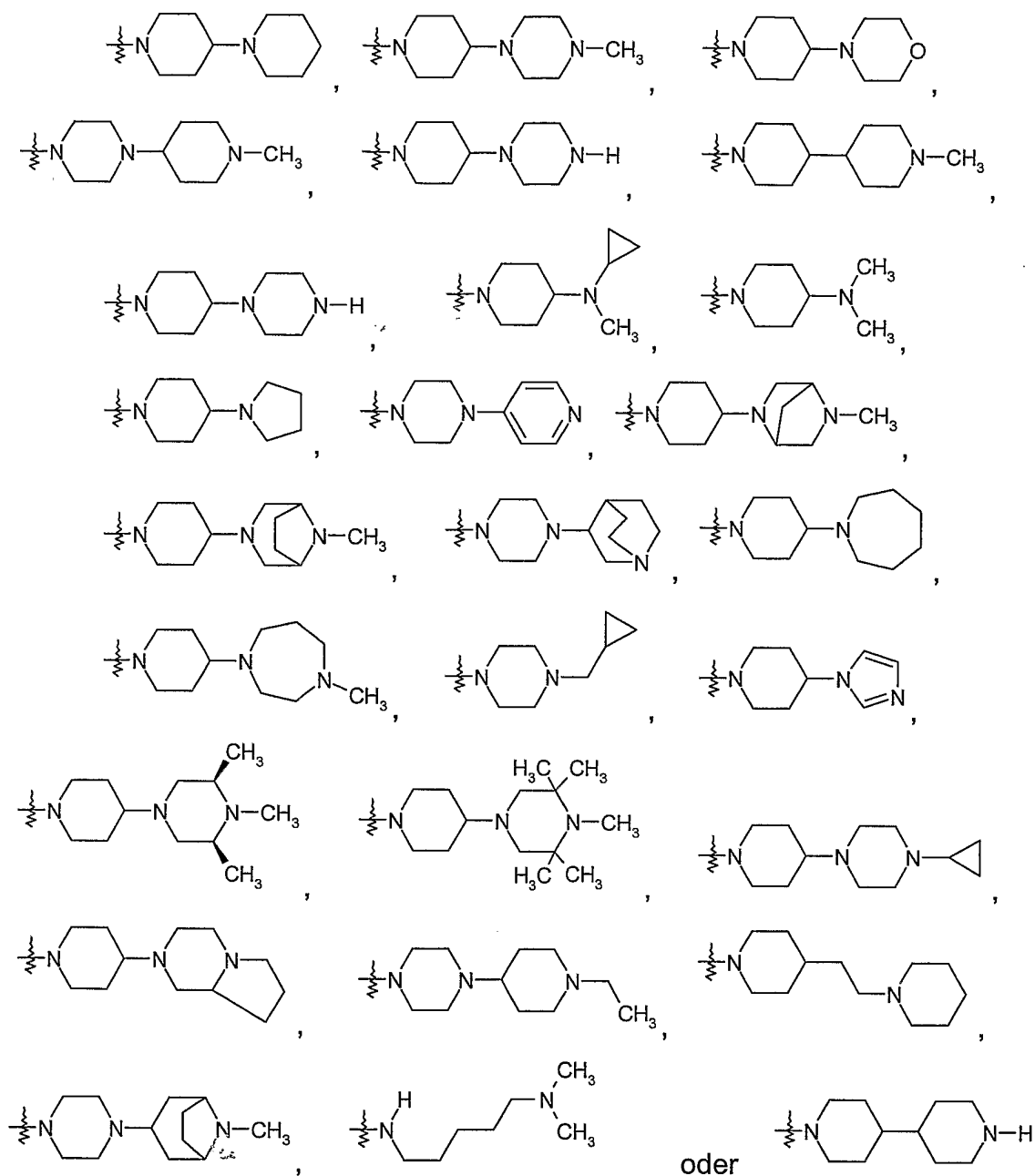


15 die Gruppe R^1 - einen Rest der Formel



-NR²R³ einen Rest der Formel

- 52 -



bedeuten,

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

2. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, die in der
 Tabelle der Beschreibung mit (1) bis (258) fortlaufend nummeriert sind,

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

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

(1) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

10

(2) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

15 (3) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-
2-oxo-ethylester,

(4) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-chinazolin'-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
20 1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-
ethylester,

(5) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-
25 piperidin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

(6) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-
piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylester,

30

(7) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-
1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-(1'-methyl-[4,4']bipiperidiny-1-yl)-
2-oxo-ethylester,

- (8) 1',2'-Dihydro-2'-oxospiro-4*H*-3',1-benzoxazin-4,4'-piperidin-1-carbonsäure-(*R*)-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-benzyl)-2-[1,4']bipiperidiny-1'-yl-2-oxo-ethylester,

5

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

4. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 mit anorganischen oder organischen Säuren.

10

5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 4 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

15

6. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von nicht-insulinabhängigem Diabetes-mellitus (NIDDM).

20

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von CRPS1 (complex regional pain syndrome), von kardiovaskulären Erkrankungen, von Morphintoleranz, von Clostridiumtoxin-bedingten Durchfallerkrankungen, von Erkrankungen der Haut, insbesondere von thermischen und strahlungsbedingten Schäden inklusive Sonnenbrand, von entzündlichen Erkrankungen wie insbesondere entzündlicher Gelenkerkrankungen wie Arthritis, von neurogenen Entzündungen der oralen Mucosa, von entzündlichen Lungenerkrankungen, von allergischer Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gefäßdurchblutung, wie insbesondere Schock oder Sepsis,

25

30

einhergeht, zur Linderung von Schmerzzuständen im allgemeinen oder zu präventiven oder akut therapeutischen Beeinflussung der durch Gefäßerweiterung und erhöhten Blutfluss verursachten Symptomatik von Hitzewallungen menopausaler, östrogendefizienter Frauen sowie hormonbehandelter Prostatakarzinompatienten.

5

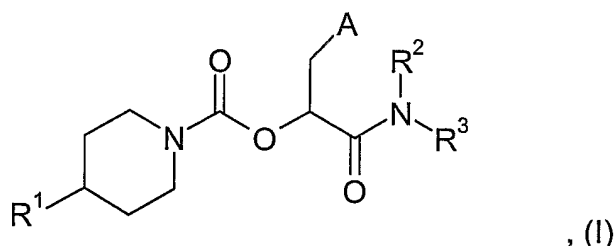
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

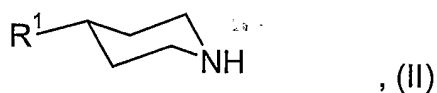
(a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

15



in der A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, ein Piperidin der allgemeinen Formel

20

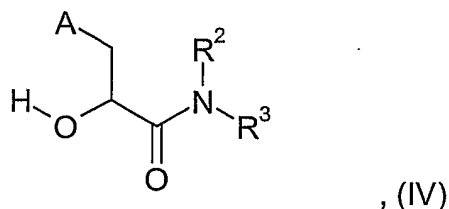


in der R¹ wie in Anspruch 1 definiert ist, mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel

25



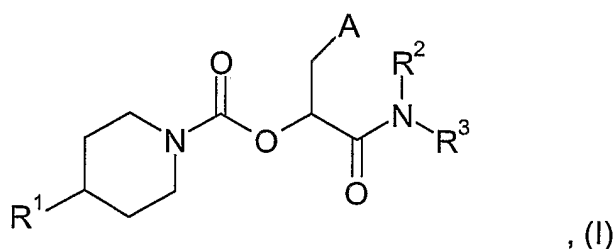
in der G eine nucleofuge Gruppe, die gleich oder verschieden sein kann, bedeutet, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



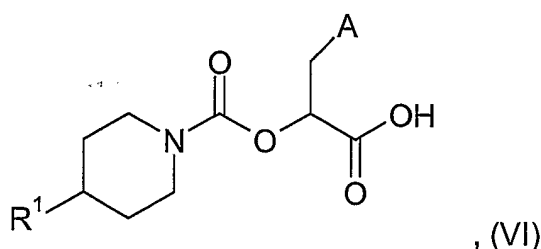
5

in der A, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass R² und R³ keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, umgesetzt werden; oder

10 (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



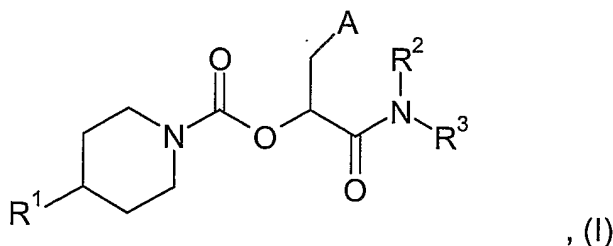
15 in der A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



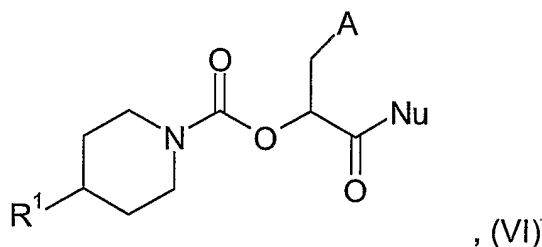
20 in der A und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR²R³, in der R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass sie keine freie weitere ungeschützte primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten, gekuppelt wird; oder

- 57 -

(c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



5 in der A und R¹ bis R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, eine Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der A und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet, mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR²R³, in der R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit der Maßgabe, dass keine weitere freie, ungeschützte, primäre oder sekundäre aliphatische Aminofunktion enthalten ist, gekuppelt wird und

15 erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gegebenenfalls verwendete Präcurserfunktionen in einer so erhaltenen Verbindung abgewandelt werden und/oder

20

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ihre Salze, insbesondere
25 für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/10 C07D498/10 C07D519/00 A61K31/438 A61K31/527
A61K31/537 A61P25/06 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, vol. 277, no. 16, 19 April 2002 (2002-04-19), pages 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258 the whole document	1-10
Y	US 6 344 449 B1 (RUDOLF KLAUS ET AL) 5 February 2002 (2002-02-05) the whole document	1-10

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2005

Date of mailing of the international search report

19/08/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Papathoma, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/003816

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/076432 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HURNAUS, RUDOLF; RUDOLF, KL) 18 September 2003 (2003-09-18) abstract; claims 1-17; examples 53-76	1-10
Y	US 2004/063735 A1 (CHATURVEDULA PRASAD V ET AL) 1 April 2004 (2004-04-01) abstract; claims 1-36; examples 13-15, 23-33, 61-68, 71, 76-80 paragraph '0302! - paragraph '0304! paragraph '0448! - paragraph '0454!	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/003816

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6344449	B1	05-02-2002	DE 19636623 A1	12-03-1998
			DE 19720011 A1	19-11-1998
			AT 266673 T	15-05-2004
			AU 721035 B2	22-06-2000
			AU 4119697 A	02-04-1998
			BG 64214 B1	31-05-2004
			BG 103250 A	31-05-2000
			BR 9712023 A	31-08-1999
			CA 2262818 A1	19-03-1998
			CN 1230196 A ,C	29-09-1999
			CZ 9900823 A3	16-06-1999
			DE 59711622 D1	17-06-2004
			DK 927192 T3	13-09-2004
			EA 4037 B1	25-12-2003
			EE 9900115 A	15-10-1999
			WO 9811128 A1	19-03-1998
			EP 1440976 A1	28-07-2004
			EP 0927192 A1	07-07-1999
			ES 2221691 T3	01-01-2005
			HK 1021192 A1	30-04-2004
			HR 970481 A1	31-08-1998
			ID 21045 A	08-04-1999
			JP 3483893 B2	06-01-2004
			JP 2000505100 T	25-04-2000
			JP 2003300959 A	21-10-2003
			NO 991130 A	05-05-1999
			NZ 334543 A	23-06-2000
			PL 331989 A1	16-08-1999
			PT 927192 T	30-09-2004
			SI 927192 T1	31-10-2004
			SK 29799 A3	13-03-2000
			TR 9900537 T2	21-07-1999
			TW 477792 B	01-03-2002
			TW 498076 B	11-08-2002
			US 2001036946 A1	01-11-2001
			ZA 9708083 A	17-12-1999
			HU 9904501 A2	28-04-2000
			KR 2000044040 A	15-07-2000
			UA 68338 C2	15-08-2000
			US 2004214819 A1	28-10-2004
WO 03076432	A	18-09-2003	DE 10211770 A1	02-10-2003
			AU 2003212323 A1	22-09-2003
			CA 2476031 A1	18-09-2003
			WO 03076432 A1	18-09-2003
			EP 1487821 A1	22-12-2004
			US 2003236282 A1	25-12-2003
US 2004063735	A1	01-04-2004	US 2004204397 A1	14-10-2004
			AU 2003237255 A1	22-12-2003
			BR 0311812 A	29-03-2005
			CA 2487976 A1	18-12-2003
			EP 1539766 A1	15-06-2005
			WO 03104236 A1	18-12-2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1-1683	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/ISA/220 sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/003816	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 12/04/2005	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 15/04/2004
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. ☐ Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** siehe Feld Nr. 1.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld III).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☐ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☒ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

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

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld Nr. IV angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Hinsichtlich der Zeichnungen

- a. Ist folgende Abbildung der Zeichnungen mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ wie von der Behörde ausgewählt, weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

- b. ☐ wird keine der Abbildungen mit der Zusammenfassung veröffentlicht.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003816

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/10 C07D498/10 C07D519/00 A61K31/438 A61K31/527
A61K31/537 A61P25/06 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

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, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	MALLEE J J ET AL: "Receptor Activity-modifying Protein 1 Determines the Species Selectivity of Non-peptide CGRP Receptor Antagonists" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOLOGICAL CHEMISTS, BALTIMORE, MD, US, Bd. 277, Nr. 16, 19. April 2002 (2002-04-19), Seiten 14294-14298, XP002271313 ISSN: 0021-9258 das ganze Dokument	1-10
Y	US 6 344 449 B1 (RUDOLF KLAUS ET AL) 5. Februar 2002 (2002-02-05) das ganze Dokument	1-10
	----- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. August 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Papathoma, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 03/076432 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HURNAUS, RUDOLF; RUDOLF, KL) 18. September 2003 (2003-09-18) Zusammenfassung; Ansprüche 1-17; Beispiele 53-76	1-10
Y	US 2004/063735 A1 (CHATURVEDULA PRASAD V ET AL) 1. April 2004 (2004-04-01) Zusammenfassung; Ansprüche 1-36; Beispiele 13-15, 23-33, 61-68, 71, 76-80 Absatz '0302! - Absatz '0304! Absatz '0448! - Absatz '0454!	1-10

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/003816

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6344449	B1	05-02-2002	DE 19636623 A1 12-03-1998
			DE 19720011 A1 19-11-1998
			AT 266673 T 15-05-2004
			AU 721035 B2 22-06-2000
			AU 4119697 A 02-04-1998
			BG 64214 B1 31-05-2004
			BG 103250 A 31-05-2000
			BR 9712023 A 31-08-1999
			CA 2262818 A1 19-03-1998
			CN 1230196 A ,C 29-09-1999
			CZ 9900823 A3 16-06-1999
			DE 59711622 D1 17-06-2004
			DK 927192 T3 13-09-2004
			EA 4037 B1 25-12-2003
			EE 9900115 A 15-10-1999
			WO 9811128 A1 19-03-1998
			EP 1440976 A1 28-07-2004
			EP 0927192 A1 07-07-1999
			ES 2221691 T3 01-01-2005
			HK 1021192 A1 30-04-2004
			HR 970481 A1 31-08-1998
			ID 21045 A 08-04-1999
			JP 3483893 B2 06-01-2004
			JP 2000505100 T 25-04-2000
			JP 2003300959 A 21-10-2003
			NO 991130 A 05-05-1999
			NZ 334543 A 23-06-2000
			PL 331989 A1 16-08-1999
			PT 927192 T 30-09-2004
			SI 927192 T1 31-10-2004
			SK 29799 A3 13-03-2000
			TR 9900537 T2 21-07-1999
			TW 477792 B 01-03-2002
			TW 498076 B 11-08-2002
			US 2001036946 A1 01-11-2001
			ZA 9708083 A 17-12-1999
			HU 9904501 A2 28-04-2000
			KR 2000044040 A 15-07-2000
			UA 68338 C2 15-08-2000
			US 2004214819 A1 28-10-2004
WO 03076432	A	18-09-2003	DE 10211770 A1 02-10-2003
			AU 2003212323 A1 22-09-2003
			CA 2476031 A1 18-09-2003
			WO 03076432 A1 18-09-2003
			EP 1487821 A1 22-12-2004
			US 2003236282 A1 25-12-2003
US 2004063735	A1	01-04-2004	US 2004204397 A1 14-10-2004
			AU 2003237255 A1 22-12-2003
			BR 0311812 A 29-03-2005
			CA 2487976 A1 18-12-2003
			EP 1539766 A1 15-06-2005
			WO 03104236 A1 18-12-2003