

(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
24. November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/111002 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 265/28 (2006.01) C07C 215/30 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

WARTHAUSEN (DE). SANTAGOSTINO, Marco
[IT/IT]; Vicolo San Giacomo #1, I-20013 Magenta (Mi)
(IT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005025

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

10. Mai 2005 (10.05.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

04425343.3 13. Mai 2004 (13.05.2004) EP

(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, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG): 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): BOUYSSOU, Thierry
[FR/DE]; Berggrubenweg Nr. 21, 88447 Birkenhard
(DE). KONETZKI, Ingo [DE/DE]; Müllerweg 9,
88447 WARTHAUSEN (DE). SCHNAPP, Andreas
[DE/DE]; Esterbuch 5, 88400 BIBERACH (DE).
HOENKE, Christoph [DE/DE]; Turnierstrasse 43,
55218 INGELHEIM (DE). LUSTENBERGER, Philipp
[CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 WARTHAUSEN
(DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447

(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, NG, 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).

Veröffentlicht:

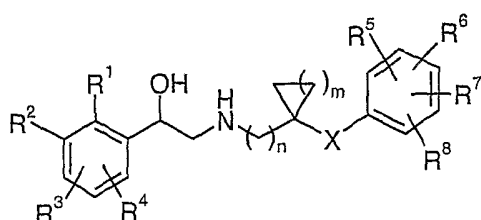
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 16. März 2006

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

(54) Title: SUBSTITUTED CYCLOALKYL DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE CYCLOALKYLDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON ATEMSWEGERKRANKUN-
GEN



(1)

(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (1),
wherein the groups R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, n, m and X are defined
as in the claims and in the description. The invention also relates to the
use of these compounds as drugs, especially as drugs for use in the treat-
ment of inflammatory and obstructive respiratory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindun-
gen der Formel (1) worin die Gruppen R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸,
n, m und X die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten
Bedeutungen haben können, sowie deren Verwendung als Arzneimittel,
insbesondere zur Behandlung von entzündlichen und obstruktiven Atem-

wegserkrankungen.

WO 2005/111002 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/005025

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D265/28 A61K31/538 C07C215/30 A61P11/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C 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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95/33724 A (GLAXO GROUP LTD ; FOXTON MICHAEL WALTER (GB)) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application claim 1	1-34
A	----- TEMPLE, D. L. ET AL: "Adrenergic sulfonanilides. 4. Centrally active .beta.-adrenergic agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 19(5), 626-33 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1976, XP002297430 cited in the application Verbindung 55 ----- -/--	1-34



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

13. 01. 2006

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

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/005025

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1988, AIRAPETYAN, G. K. ET AL: "Isoquinoline derivatives. XXVI. Synthesis of N-arylalkanol derivatives of 4-spiro-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-cycloalkylmethyl amines with .beta.-adrenoblocking properties" XP002297431 retrieved from STN Database accession no. 1988:37609 abstract & ARMYANSKII KHIMICHESKII ZHURNAL , 40(1), 40-4 CODEN: AYKZAN; ISSN: 0515-9628, 1987,	1-34
X	----- GB 973 887 A (HOECHST AG) 28 October 1964 (1964-10-28) page 3, line 18; claim 1	35
X	----- US 3 081 336 A (C. KAISER) 12 March 1963 (1963-03-12) examples	35
X	----- US 4 270 002 A (KIRINO OSAMU ET AL) 26 May 1981 (1981-05-26) column 2, line 29 - line 35 -----	35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/005025

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE SUPPLEMENTAL SHEET

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-34,35 (teilweise)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims: 1-34,35 (in part)

Compounds of formula (1) and intermediate compounds of formula (2) for producing said compounds, wherein X represents a single bond or one of the bivalent groups C₂-C₆-alkenylene, O-C₁-C₆-alkylene, -NH-C₁-C₆-alkylene, -S-C₁-C₆-alkylene or C₁-C₆-alkylene.

2. Claim: 35 (in part)

Cycloalkylamines of formula (2), wherein X represents one of the bivalent groups -O-, -NH- or -S-.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/005025

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9533724	A	14-12-1995	AU 2737295 A	04-01-1996
GB 973887	A	28-10-1964	CH 443274 A	15-09-1967
			CH 443279 A	15-09-1967
			CH 430702 A	28-02-1967
			CH 430703 A	28-02-1967
			DE 1124485 B	01-03-1962
US 3081336	A		NONE	
US 4270002	A	26-05-1981	AU 527408 B2	03-03-1983
			AU 5213579 A	15-05-1980
			BR 7907253 A	05-08-1980
			CA 1114398 A1	15-12-1981
			CH 641439 A5	29-02-1984
			DE 2945388 A1	22-05-1980
			EG 13917 A	31-12-1982
			ES 8100796 A1	16-02-1981
			FR 2440941 A1	06-06-1980
			GB 2036013 A	25-06-1980
			IN 150793 A1	18-12-1982
			IT 1127206 B	21-05-1986
			JP 1098352 C	27-05-1982
			JP 55064553 A	15-05-1980
			JP 56043456 B	13-10-1981
			NL 7908088 A	13-05-1980
			TR 20380 A	18-05-1981

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005025

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D265/28 A61K31/538 C07C215/30 A61P11/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D C07C 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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 95/33724 A (GLAXO GROUP LTD ; FOXTON MICHAEL WALTER (GB)) 14. Dezember 1995 (1995-12-14) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-34
A	----- TEMPLE, D. L. ET AL: "Adrenergic sulfonanilides. 4. Centrally active .beta.-adrenergic agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 19(5), 626-33 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1976, XP002297430 in der Anmeldung erwähnt Verbindung 55 ----- -/--	1-34
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. August 2005		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 13. 01. 2006
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 De Jong, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005025

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1988, AIRAPETYAN, G. K. ET AL: "Isoquinoline derivatives. XXVI. Synthesis of N-arylalkanol derivatives of 4-spiro-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-cycloalkylmethyl amines with .beta.-adrenoblocking properties" XP002297431 gefunden im STN Database accession no. 1988:37609 Zusammenfassung & ARMYANSKII KHIMICHESKII ZHURNAL , 40(1), 40-4 CODEN: AYKZAN; ISSN: 0515-9628, 1987,	1-34
X	----- GB 973 887 A (HOECHST AG) 28. Oktober 1964 (1964-10-28) Seite 3, Zeile 18; Anspruch 1	35
X	----- US 3 081 336 A (C. KAISER) 12. März 1963 (1963-03-12) Beispiele	35
X	----- US 4 270 002 A (KIRINO OSAMU ET AL) 26. Mai 1981 (1981-05-26) Spalte 2, Zeile 29 - Zeile 35 -----	35

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/005025

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
1-34,35 (teilweise)

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-34,35 (teilweise)

Verbindungen der Formel 1 und Zwischenverbindungen der Formel 2 zur Herstellung dieser Verbindungen worin X eine Einfachverbindung oder eine der zweibindigen Gruppen C2-C6-Alkenylen, -O-C1-C6-Alkylen, -NH-C1-C6-Alkylen, -S-C1-C6-Alkylen oder C1-C6-Alkylen bedeutet.

2. Anspruch: 35 (teilweise)

Cycloalkylamine der Formel 2 worin X eine der zweibindigen Gruppen -O-, -NH- oder -S-bedeutet

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005025

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9533724	A	14-12-1995	AU	2737295 A		04-01-1996
GB 973887	A	28-10-1964	CH	443274 A		15-09-1967
			CH	443279 A		15-09-1967
			CH	430702 A		28-02-1967
			CH	430703 A		28-02-1967
			DE	1124485 B		01-03-1962
US 3081336	A		KEINE			
US 4270002	A	26-05-1981	AU	527408 B2		03-03-1983
			AU	5213579 A		15-05-1980
			BR	7907253 A		05-08-1980
			CA	1114398 A1		15-12-1981
			CH	641439 A5		29-02-1984
			DE	2945388 A1		22-05-1980
			EG	13917 A		31-12-1982
			ES	8100796 A1		16-02-1981
			FR	2440941 A1		06-06-1980
			GB	2036013 A		25-06-1980
			IN	150793 A1		18-12-1982
			IT	1127206 B		21-05-1986
			JP	1098352 C		27-05-1982
			JP	55064553 A		15-05-1980
			JP	56043456 B		13-10-1981
			NL	7908088 A		13-05-1980
			TR	20380 A		18-05-1981