(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. August 2010 (19.08.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/092098 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 295/135 (2006.01) *C07C 311/29* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/051681

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2010 (11.02.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
09152777.0 13. Februar 2009 (13.02.2009) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **DURAN, Adil** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **FRANK, Markus** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **PFRENGLE, Waldemar** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE). **SCHNAUBELT, Juergen** [DE/DE]; Boehringer Ingelheim GmbH, CD Patents, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

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

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

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

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

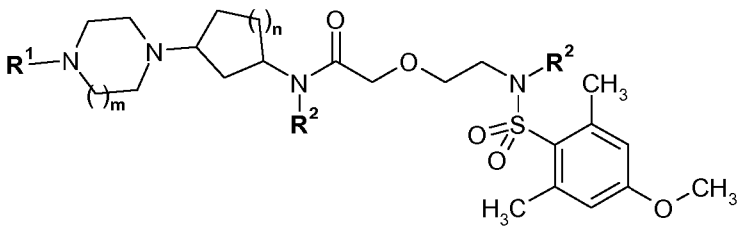
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

(54) **Title**: NEW PRODUCTION METHOD

(54) **Bezeichnung** : NEUES HERSTELLVERFAHREN



(I)

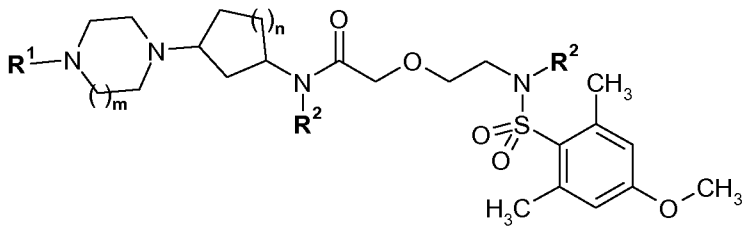
(57) **Abstract**: The present invention relates to a method for producing compounds of general formula (I), in which m, n, R^1, and R^2 are defined as described below, to enantiomers thereof, to diastereomers thereof, to mixtures thereof, and to salts thereof, in particular physiologically acceptable salts thereof having organic or inorganic acids or bases.

(57) **Zusammenfassung**: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der m, n, R^1 und R^2 wie nachstehend erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

WO 2010/092098 A1

NEUES HERSTELLVERFAHREN

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**



, (**I**)

in der **m**, **n**, $\mathbf{R^1}$ und $\mathbf{R^2}$ wie nachstehend erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

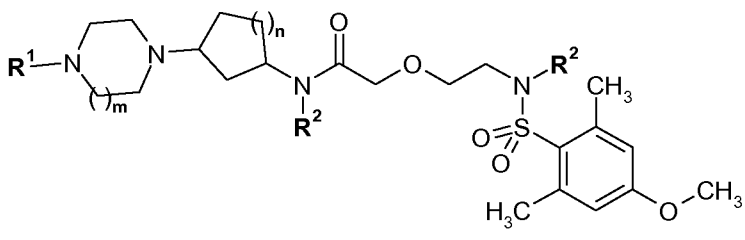
HINTERGRUND DER ERFINDUNG

TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Erfindung betrifft ein technisches Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche B1-antagonistische Eigenschaften besitzen. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verbindungen der allgemeinen Formeln **V** *per se*, da diese in besonderer Weise zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel **I** geeignet sind.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**



, (**I**)

in der

m die Ziffer 1 oder 2,

n die Ziffer 0, 1 oder 2,

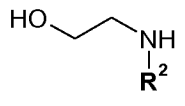
R^1 C_{1-3}-Alkyl- oder C_{3-6}-Cycloalkyl und

R^2 H oder C_{1-3}-Alkyl-,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen bedeutet, umfassend die Schritte:

(a) Umsetzung von 3,5-Dimethylanisol mit Chlorsulfonsäure;

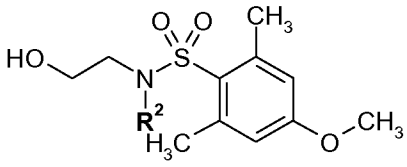
(b) Umsetzung von unter Schritt (a) erhaltenem 4-Methoxy-2,6-Dimethylsulfonylchlorid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **II**



, (**II**)

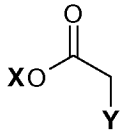
in der **R^2** wie voranstehend erwähnt definiert ist;

(c) Umsetzung einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **III**



, (**III**)

in der **R^2** wie voranstehend erwähnt definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **IV**

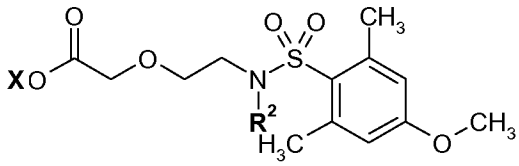


, (**IV**)

in der **X** ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, beispielsweise Lithium, Natrium oder Kalium, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellt, vorzugsweise jedoch Natrium,

und **Y** ein Halogenatom, beispielsweise Chlor oder Brom, vorzugsweise Chlor, bedeutet;

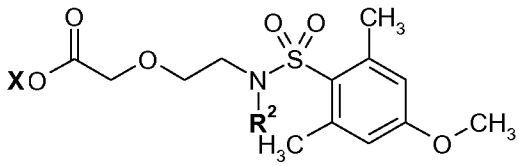
(d) gegebenenfalls Umkristallisation einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **V**



, (**V**)

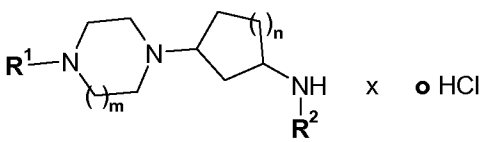
in der R^2 wie voranstehend erwähnt definiert ist und **X** ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, beispielsweise Lithium, Natrium oder Kalium, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellt, vorzugsweise jedoch Natrium, aus einem Lösungsmittel;

(e) Kupplung einer unter Schritt (c) oder (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **V**



, (**V**)

in der R^2 wie voranstehend erwähnt definiert ist und **X** ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, beispielsweise Lithium, Natrium oder Kalium, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellt, vorzugsweise jedoch Natrium, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VI**



, (**VI**)

in der **m**, **n**, R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind und **o** eine der Ziffern 0, 1, 2 oder 3, vorzugsweise 3, darstellt; und

(f) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **I**.

Bei der Umsetzung unter Schritt (a) werden vorzugsweise 1.0 Äquivalente 3,5-Dimethylanisol mit 1.5 bis 2.5 Äquivalenten, bevorzugt 1.8 bis 2.2 Äquivalenten, Chlorsulfonsäure umgesetzt.

Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel erfolgen, welches ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan. Das Lösungsmittel kann in einer Menge von 0.25 bis 1.25 L/mol, bevorzugt 0.60 bis 0.90 L/mol eingesetztem 3,5-Dimethylanisol verwendet werden.
Vorzugsweise wird die Reaktion bei niedriger Temperatur, beispielsweise zwischen -40°C und 0°C, bevorzugt zwischen -30°C und 0°C, weiter bevorzugt zwischen -35°C und -10°C, weiter bevorzugt zwischen -20°C und -10°C, durchgeführt.

Bei der Umsetzung unter Schritt (b) werden vorzugsweise 1.0 Äquivalente 2,6-Dimethyl-4-methoxy-sulfonylchlorid mit 1.5 bis 2.5 Äquivalenten, bevorzugt 1.8 bis 2.2 Äquivalenten, einer Verbindung der allgemeinen Formel **II** umgesetzt.
Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel erfolgen, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan. Das Lösungsmittel kann in einer Menge von 0.25 bis 1.25 L/mol, bevorzugt 0.5 bis 1.0 L/mol eingesetztem 2,6-Dimethyl-4-methoxy-sulfonylchlorid verwendet werden.
Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur durchgeführt, die unterhalb der Raumtemperatur liegt, beispielsweise zwischen -0°C und 20°C, bevorzugt zwischen 5°C und 15°C.

Bei der Umsetzung unter Schritt (c) werden vorzugsweise 1.0 Äquivalente einer Verbindung der allgemeinen Formel **III** mit 1.1 bis 2.5 Äquivalenten, bevorzugt 1.4 bis 1.7 Äquivalenten, einer Verbindung der allgemeinen Formel **IV** umgesetzt.
Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel erfolgen, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Acetonitril, Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran, Aceton, Toluol, Xylol, Dichlormethan und Chloroform. Das Lösungsmittel kann in einer Menge von 0.5 bis 3 L/mol, bevorzugt 1.2 bis 1.7 L/mol eingesetzter Verbindung der allgemeinen Formel **III** verwendet werden.
Dem Reaktionsgemisch kann weiterhin eine Base zugegeben werden. Die Base kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Kalium-tert.butylat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Lithiumcarbonat, Natriumhydrid, Natriummethanolat und Natriumethanolat, vorzugsweise Kalium-tert.butylat. Sie kann in einer Menge von 1.2 bis 2.0 Äquivalenten, bevorzugt 1.3 bis 1.6 Äquivalenten, bezogen auf die Menge an eingesetzter Verbindung der allgemeinen Formel **III** zugegeben werden.

Die unter Schritt (c) erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel **V** kann vor der in Schritt (e) beschriebenen Umsetzung durch Umkristallisation aus einem Lösungsmittel, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran, Aceton oder deren Mischungen aufgereinigt werden.

Bei der Kupplung unter Schritt (e) werden vorzugsweise 1.0 Äquivalente einer Verbindung der allgemeinen Formel **VI** mit 1.0 bis 1.5 Äquivalenten, bevorzugt 1.0 bis 1.2 Äquivalenten, einer Verbindung der allgemeinen Formel **V** umgesetzt.
Die Umsetzung kann in einem Lösungsmittel erfolgen, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran, Dichlormethan, Toluol, Ethylacetat, Isopropylacetat und Dioxan. Das Lösungsmittel kann in einer Menge von 1.2 bis 2 L/mol, bevorzugt 1.4 bis 1.8 L/mol eingesetzter Verbindung der allgemeinen Formel **VI** verwendet werden.
Dem Reaktionsgemisch kann weiterhin eine Base zugegeben werden. Die Base kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Kalium-tert.butylat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Triethylamin, Diisopropylethylamin und Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), vorzugsweise Kalium-tert.butylat. Sie kann in einer Menge von 3 bis 4 Äquivalenten, bevorzugt 3.3 bis 3.8 Äquivalenten, bezogen auf die Menge an eingesetzter Verbindung der allgemeinen Formel **VI** zugegeben werden.
Weiterhin kann dem Reaktionsgemisch ein Kupplungsreagenz zugegeben werde. Das Kupplungsreagenz kann ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Propanphosphonsäureanhydrid, Thionylchlorid, N,N,N′,N′-Tetramethyl-O-(benzotriazol-1-yl)-uronium Tetrafluoroborat, Carbodiimid und 1,1'-Carbonyldiimidazol; erfindungsgemäß bevorzugt wird Propanphosphonsäureanhydrid verwendet.
Vorzugsweise wird die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt, beispielsweise zwischen 40°C und 60°C.

Die unter (f) beschriebene Isolierung erfolgt vorzugsweise durch Einengen zur Trockene oder Kristallisation aus Wasser oder Dichlormethan, Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Isopropylacetat, Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Methyltetrahydrofuran, Dioxan, Methylisobutylketon, Toluol, Xylol oder Mischungen dieser Lösungsmittel, wobei Wasser, Ethanol, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Methylisobutylketon und Toluol oder deren Mischungen bevorzugt verwendet werden.

Ein zweiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein voranstehend unter dem ersten Gegenstand beschriebenes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**, dadurch gekennzeichnet, dass

m die Ziffer 1,

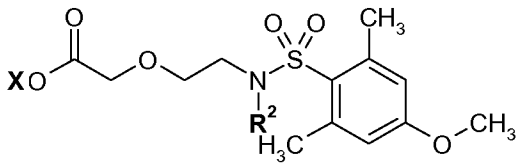
n die Ziffer 1,

R^1 C_{1-3}-Alkyl- und

R^2 H oder C_{1-3}-Alkyl-,

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

Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel **V**



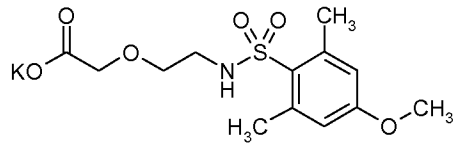
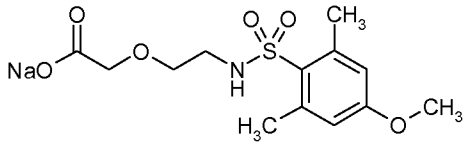
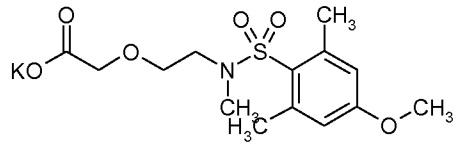
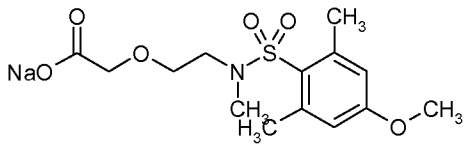
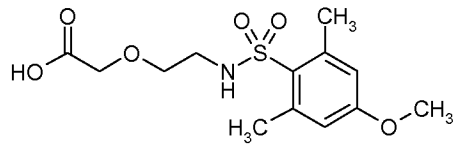
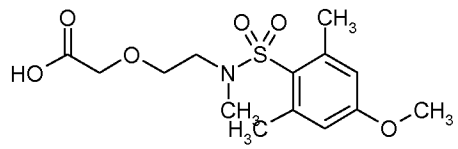
, (**V**)

in der

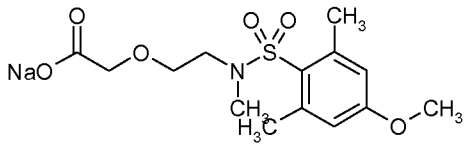
R^2 H oder C_{1-3}-Alkyl- und

X Wasserstoff, Lithium, Natrium, Kalium oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe, vorzugsweise Natrium bedeutet.

Ein bevorzugter dritter Gegenstand umfasst die folgenden Verbindungen **Va** bis **Vd** der allgemeinen Formel **V**:

Nr.	Struktur	
(1)		**Va**
(2)		**Vb**
(3)		**Vc**
(4)		**Vd**
(5)		**Ve**
(6)		**Vf**

Ein weiter bevorzugter dritter Gegenstand betrifft die Verbindung der Formel **Vd**



, (**Vd**)

welche kristallin anfällt und durch ein hohes Maß an Stabilität gekennzeichnet ist.

Die kristalline Verbindung der Formel **Vd** ist gekennzeichnet durch einen charakteristischen Schmelzpunkt von T = 152 ± 3°C. Der aufgeführte Wert wurde mittels Differential eines Schmelzpunktbestimmungsgeräts bestimmt (Mettler Toledo FP90 Central, 5°C/min im Bereich 50-150°C und/oder 1°C/min im Bereich 100-180°C).

Ein vierter Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der voranstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel **V** als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I** nach einem voranstehend unter der ersten Ausführungsform beschriebenen Verfahren.

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome, beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.
Weiterhin mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Kohlenstoffatome ^{13}C durch ^{14}C ersetzt sind.

Unter dem Begriff "C_{1-3}-Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff "C_{1-4}-Alkyl" werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl oder *tert*.-Butyl. Gegebenenfalls werden für vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *tert*-Bu etc. verwendet.

Unter dem Begriff „C_{3-6}-Cycloalkyl“ (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Cycloalkylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopenty oder Cyclohexyl.

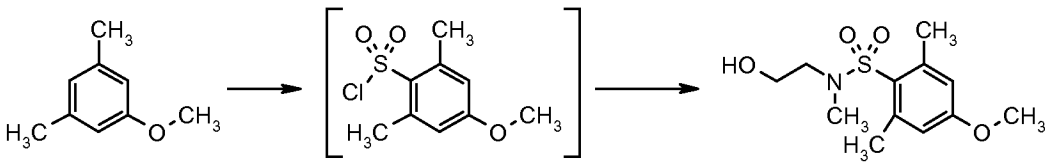
Die Verbindungen der allgemeinen Formel **I** können basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen besitzen. Sie können daher als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder organischen Säuren wie

beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure, Weinsäure oder Zitronensäure vorliegen.
Vorzugsweise können die Verbindungen der allgemeinen Formel **I** als Salze oder Co-Kristalle mit chiralen organischen Säuren vorliegen. Als chirale Säuren eignen sich insbesondere chirale Aminosäuren, Weinsäure, Derivate der Weinsäure, chirale Sulfonsäuren wie beispielsweise (S)-(+)-Camphersulfonsäure, Camphansäure, Derivate der Camphansäure, Mandelsäure oder Äpfelsäure, wobei (S)-(+)-Camphersulfonsäure eine herausragende Bedeutung zukommt.

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Enantiomere oder Diastereomere, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze.

EXPERIMENTELLER TEIL

Beispiel 1: N-(2-Hydroxy-ethyl)-4-methoxy-2,6,N-trimethyl-benzolsulfonamid (**C**)

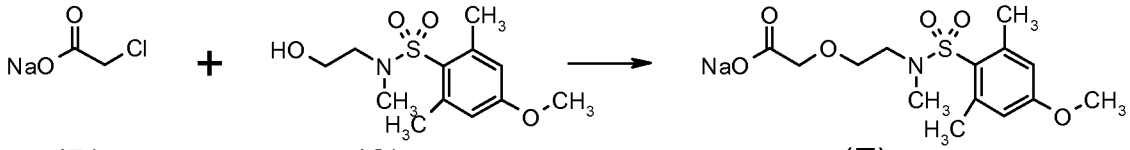


(**A**) (**B**) (**C**)

10.00 kg (73.42 mol) 3,5-Dimethylanisol (**A**) wurden in 35.0 L Dichlormethan gelöst. Nach Abkühlen auf -15±5°C wurde eine Lösung aus 17.46 kg (149.86 mol) Chlorsulfonsäure in 20.0 L Dichlormethan zudosiert und für ca. 30 Minuten bei -15±5°C weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in eine auf -7±5°C gekühlte Lösung von 15.0 kg Natriumchlorid in 85.0 L Wasser zudosiert und mit 15.0 L Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 15.0 L Dichlormethan verdünnt und mit 30.0 L Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig) gewaschen. Nach erneuten Abtrennen der organischen Phase und Verdünnen mit 10 L Dichlormethan wurde bei 10±5°C eine Lösung aus 11.58 kg (154.20 mol) N-Methylaminoethanol in 10.0 L Dichlormethan langsam zudosiert. Nach vollständiger Umsetzung wurden 45.0 L HCl (3%ig) und 5.0 L Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 10.0 L Dichlormethan verdünnt und das Produkt (**C**) im Vakuum vollständig vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 14.34 kg (71% der Theorie)

Beispiel 2: {2-[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-ethoxy}-essigsäure Natriumsalz (**E**)



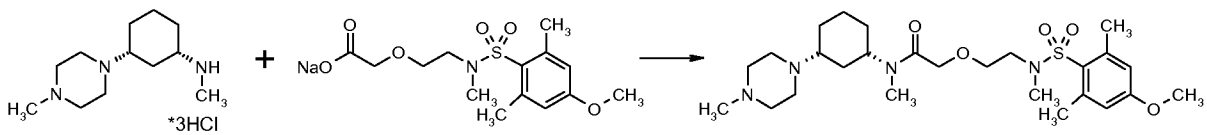
(**D**) (**C**) (**E**)

10.00 kg (36.58 mol) N-(2-Hydroxy-ethyl)-4-methoxy-2,6,N-trimethyl-benzolsulfonamid (**C**) und 6.52 kg (55.97 mol) Chloressigsäure Natriumsalz (**D**) wurden in 55.0 L Acetonitril vorgelegt und innerhalb ca. 1 Stunde bei 20±5°C mit 27.99 kg (54.87 mol) Kalium-tert.butylat-Lösung versetzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch ca. 1 Stunde bei 20±5°C gerührt. Nach Abdestillieren von 52.0 L Lösungsmittel wurden 60.0 L Toluol zugesetzt und erneut 52.0 L Lösungsmittel abdestilliert. Im Anschluss wurden 45.0 L Wasser und 7.56 kg (62.92 mol) Salzsäure (30%ig, techn.) zugegeben und die organische Phasen bei 50°C abgetrennt. Nach Abkühlen auf 30±5°C wurden 20.0 L Aceton und 2.93 kg (36.58 mol) Natriumhydroxid-Lösung (50%ig) zugegeben und angeimpft, bevor innerhalb von ca. 1 Stunde auf 20±5°C abgekühlt wurde. Nach 30 Minuten Rühren bei 20±5°C wurde die Suspension abfiltriert, das Produkt (**E**) zweimal mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 10.91 kg (84% der Theorie)

Schmelzpunkt: 153°C ± 3°C

Beispiel 3: 2-{2-[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-ethoxy}-N-methyl-N-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-acetamid L-(+)-Tartrat (**G**)



(**F**) (**E**) (**G**)

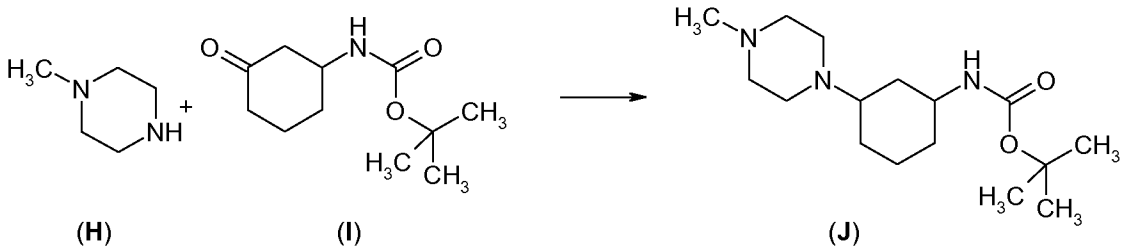
3.50 kg (10.91 mol) Methyl-[(1S,3R)-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-amin Trihydrochlorid (**F**) und 4.24 kg (12.00 mol) {2-[(4-Methoxy-2,6-dimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-ethoxy}-essigsäure Natriumsalz (**E**) wurden in 17.5 L THF suspendiert und auf 50±5°C erwärmt. Anschließend wurden der Reihe nach 21.43 kg (38.19 mol) Kalium-

tert.butylat-Lösung in Tetrahydrofuran, 5.0 L Tetrahydrofuran, 13.89 kg (83.97 mol) Propanphosphonsäureanhydrid 50%ig in Ethylacetat und weitere 5.0 L Tetrahydrofuran zudosiert und das Reaktionsgemisch ca. 1 Stunde bei 50±5°C gerührt. Nach vollständiger Reaktion wurden 17.5 L Toluol und 19.5 L Wasser zugegeben und der pH-Wert der wässrigen Phase mit Salzsäure (30%ig) auf kleiner 2.5 eingestellt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit 2.0 L Wasser verdünnt und bei 50°C mit 42 L Methylisobutylketon und einer Mischung aus 4.45 kg (55.65 mol) Natriumhydroxid-Lösung (50%ig, techn.) und 3.5 L Wasser versetzt. Nach ca. 5 Minuten Rühren bei 50°C wurde die wässrige Phase abgetrennt und im Vakuum 28.0 L Lösungsmittel abdestilliert. Der trübe Rückstand wurde bei 60°C filtriert und das Filtrat mit 14.0 L Methylisobutylketon versetzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt und Produkt (**G**) isoliert.

Ausbeute: 4.69 kg (82% der Theorie)

R_f = 0.45 (CH_2Cl_2/EtOH/$NH_{3aq.}$ = 8/2/0.2)

Beispiel 4: [3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-carbaminsäure-tert-butylester (**J**)



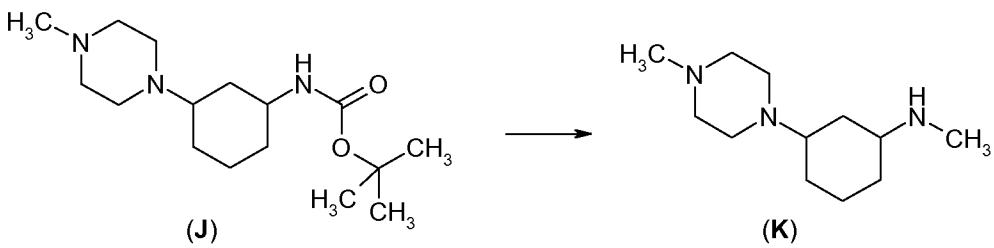
(**H**) (**I**) (**J**)

2.6 ml (23.4 mmol) 1-Methylpiperazin (**H**), 1.0 g (4.69 mmol) 3-Amino-N-tert-butyloxy-carbonyl-cyclohexanon (**I**) (AB Chem) und 2.7 ml (49 mmol) Eisessig wurden in 10 ml Methanol gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Danach gab man portionsweise 1.99 g (9.38 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zu und rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Hydrogencarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand an RP-Phase (Varian C18 XRS) chromatographiert (Wasser + 5 % NH_3 / Acetonitril = 90:10 -> 0:100).

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

[M+H]+ = 298

Beispiel 5: Methyl-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyl]-amin (**K**)



(**J**) (**K**)

8.57 ml (8.57 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Toluol wurden in 8 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur langsam mit 850 mg (2.86 mmol) Produkt aus Beispiel 4 (**J**) gelöst in 2 ml THF versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei 75°C gerührt. Anschließend gab man 1N Natronlauge zu und Wasser. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die Reaktionslösung bis zur Trockene eingeengt.

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

[M+H]+ = 212

HPLC: Retentionszeit = 0.29 min

Methode : Säule: Merck Cromolith Speed ROD RP18e, 4.6 x 50 mm

Detektion: 190 – 400 nm

Fließmittel A: Wasser / 0.1 % Ameisensäure

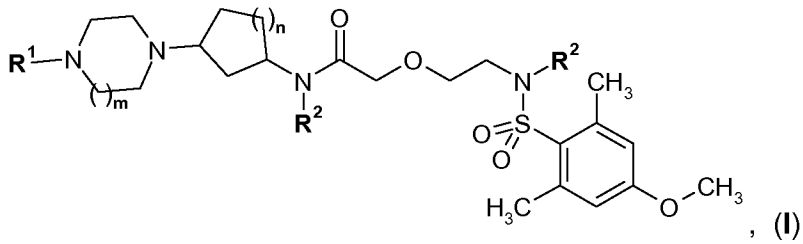
Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ameisensäure

Gradient:

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

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I**



, (**I**)

in der

m die Ziffer 1 oder 2,

n die Ziffer 0, 1 oder 2,

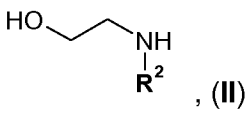
R^1 C_{1-3}-Alkyl- oder C_{3-6}-Cycloalkyl und

R^2 H oder C_{1-3}-Alkyl-,

deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen bedeutet, umfassend die Schritte:

(a) Umsetzung von 3,5-Dimethylanisol mit Chlorsulfonsäure;

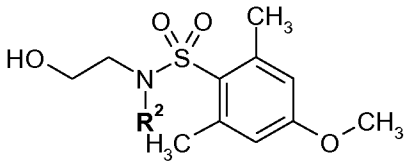
(b) Umsetzung von unter Schritt (a) erhaltenem 4-Methoxy-2,6-Dimethylsulfonylchlorid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **II**



, (**II**)

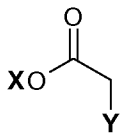
in der **R^2** wie voranstehend erwähnt definiert ist;

(c) Umsetzung einer unter Schritt (b) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **III**



, (**III**)

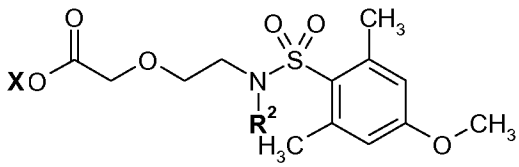
in der R^2 wie voranstehend erwähnt definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **IV**



, (**IV**)

in der **X** ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, beispielsweise Lithium, Natrium oder Kalium, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellt, vorzugsweise jedoch Natrium, und **Y** ein Halogenatom, beispielsweise Chlor oder Brom, vorzugsweise Chlor, bedeutet;

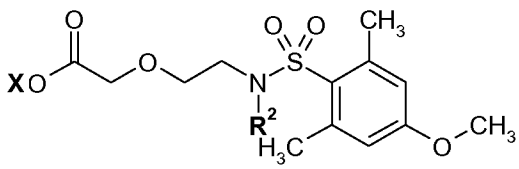
(d) gegebenenfalls Umkristallisation einer unter Schritt (c) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **V**



, (**V**)

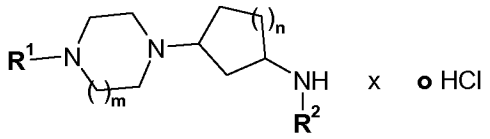
in der R^2 wie voranstehend erwähnt definiert ist und **X** ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, beispielsweise Lithium, Natrium oder Kalium, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellt, vorzugsweise jedoch Natrium, aus einem Lösungsmittel;

(e) Kupplung einer unter Schritt (c) oder (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **V**



, (**V**)

in der R^2 wie voranstehend erwähnt definiert ist und **X** ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall, beispielsweise Lithium, Natrium oder Kalium, oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe darstellt, vorzugsweise jedoch Natrium, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **VI**



, (**VI**)

in der **m**, **n**, R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind und **o** eine der Ziffern 0, 1, 2 oder 3, vorzugsweise 3, darstellt; und

(f) Isolieren einer unter Schritt (d) erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel **I**.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

m die Ziffer 1,

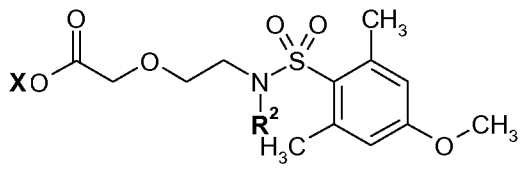
n die Ziffer 1,

R^1 C_{1-3}-Alkyl- und

R^2 H oder C_{1-3}-Alkyl-,

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

3. Verbindungen der allgemeinen Formel **V**



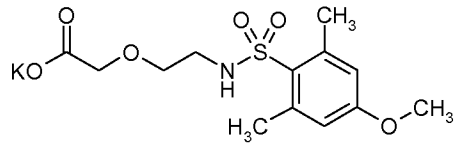
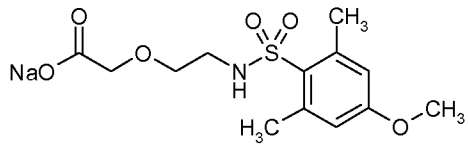
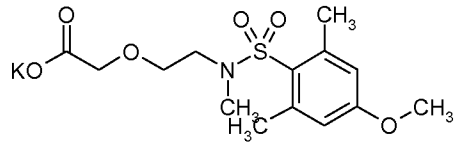
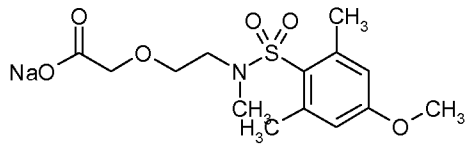
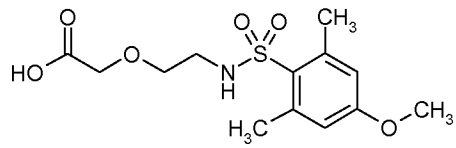
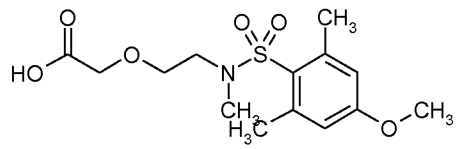
, (**V**)

in der

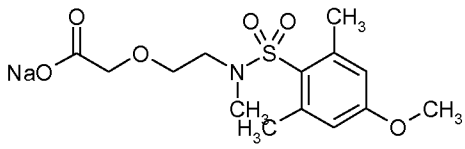
R^2 H oder C_{1-3}-Alkyl- und

X Wasserstoff, Lithium, Natrium, Kalium oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe, vorzugsweise Natrium bedeutet.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel **V** gemäß Anspruch 3:

Nr.	Struktur	
(1)		**Va**
(2)		**Vb**
(3)		**Vc**
(4)		**Vd**
(5)		**Ve**
(6)		**Vf**

5. Folgende Verbindung der Formel **Vd** gemäß Anspruch 3 oder 4:



, (**Vd**).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2010/051681

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D295/135 C07C311/29
ADD.

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

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.
X	US 2006/178360 A1 (BARTH MARTINE [FR] ET AL) 10 August 2006 (2006-08-10)	3,4
A	preparation III, VIII, XI, example 72,73,77	1,2,5

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 May 2010	17/05/2010

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/051681

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2006178360 A1	10-08-2006	AT	432930 T	15-06-2009
		AU	2004226197 A1	14-10-2004
		BR	PI0408689 A	28-03-2006
		CA	2519110 A1	14-10-2004
		DK	1606288 T3	05-10-2009
		EP	1606288 A1	21-12-2005
		ES	2327338 T3	28-10-2009
		WO	2004087700 A1	14-10-2004
		JP	2006521333 T	21-09-2006
		MA	27629 A1	01-11-2005
		MX	PA05010288 A	17-11-2005
		PT	1606288 E	26-08-2009
		SI	1606288 T1	31-10-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/051681

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D295/135 C07C311/29
ADD.

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D C07C

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.
X A	US 2006/178360 A1 (BARTH MARTINE [FR] ET AL) 10. August 2006 (2006-08-10) preparation III, VIII, XI, example 72,73,77	3,4 1,2,5

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

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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. Mai 2010	17/05/2010

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Fax: (+31–70) 340–3016	Diederen, Jeroen

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2010/051681

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2006178360 A1	10-08-2006	AT	432930 T	15-06-2009
		AU	2004226197 A1	14-10-2004
		BR	PI0408689 A	28-03-2006
		CA	2519110 A1	14-10-2004
		DK	1606288 T3	05-10-2009
		EP	1606288 A1	21-12-2005
		ES	2327338 T3	28-10-2009
		WO	2004087700 A1	14-10-2004
		JP	2006521333 T	21-09-2006
		MA	27629 A1	01-11-2005
		MX	PA05010288 A	17-11-2005
		PT	1606288 E	26-08-2009
		SI	1606288 T1	31-10-2009