

(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
11. März 2010 (11.03.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2010/026094 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/135 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) *A61P 13/02* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) *A61G 9/00* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) *A61K 6/00* (2006.01)
A61K 31/4743 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/061019

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. August 2009 (26.08.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
08162997.4 26. August 2008 (26.08.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF SE** [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SUBKOWSKI, Thomas** [DE/DE]; Wichernstr. 13, 68526 Ladenburg (DE).
BOLLSCHWEILER, Claus [DE/DE]; Karl-Christ-Str. 13, 69118 Heidelberg (DE). **WITTENBERG, Jens** [DE/DE]; Mainstr. 6, 67117 Limburgerhof (DE). **KROHN, Michael** [DE/DE]; Alexanderstr. 8, 64653 Lorsch (DE).
ZINKE, Holger [DE/DE]; Darmstädter Str. 36, 64673 Zwingenberg (DE).

(74) Anwalt: **PATENTANWÄLTE REITSTÖTTER KINZEBACH**; Sternwartstr. 4, 81679 München (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, 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).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)
- mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Regel 5 Absatz 2 Buchstabe a)



WO 2010/026094 A1

(54) Title: DETECTION AND USE OF LOW MOLECULAR-WEIGHT MODULATORS OF THE COLD-MENTHOL RECEPTOR TRPM8

(54) Bezeichnung : NACHWEIS UND VERWENDUNG NIEDERMOLEKULARER MODULATOREN DES KÄLTE-MENTHOL-REZEPTORS TRPM8

(57) Abstract: The invention relates to novel modulators of the cold-menthol receptor TRPM8, to a method for modulating the TRPM8 receptor using said modulators; to the use of the modulators for induction of cold sensation; and to the objects and means produced using said modulators.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neuartige Modulatoren des Kälte-Menthol-Rezeptors TRPM8, Verfahren zur Modulation des TRPM8-Rezeptors unter Verwendung dieser Modulatoren; die Verwendung der Modulatoren zur Induktion von Kältegefühl; sowie die unter Verwendung dieser Modulatoren hergestellten Gegenstände und Mittel.

Nachweis und Verwendung niedermolekularer Modulatoren des Kälte-Menthol-Rezeptors TRPM8.

Die Erfindung betrifft neuartige Modulatoren des Kälte-Menthol-Rezeptors TRPM8,
5 Verfahren zur Modulation des TRPM8-Rezeptors unter Verwendung dieser Modulatoren; die Verwendung der Modulatoren zur Induktion von Kältegefühl; sowie die unter Verwendung dieser Modulatoren hergestellten Gegenstände und Mittel.

Hintergrund der Erfindung

10

Der Kälte-Menthol-Rezeptor TRPM8 (auch bezeichnet als Cold-Membrane Receptor (CMR)1) gehört zur Familie der „Transient Receptor Potential Ion Channels“, wird spezifisch in einer speziellen Gruppe von Neuronen exprimiert und bildet in der Zellmembran Poren aus (jeweils 4 Einheiten lagern sich dabei zu einem Tetramer zusammen),
15 die selektiv Ca^{2+} Ionen passieren lassen. Das Protein weist 6 Transmembrandomänen auf und einen cytoplasmatischen C- sowie N-Terminus. Durch niedrige Temperaturen (bevorzugt 10-25°C) wird dieser Rezeptor stimuliert, es kommt zu einer Signaltransduktion, die vom Nervensystem als Kältegefühl interpretiert wird. Der Rezeptor ist erstmals 2002 als Kälterezeptor in mehreren Publikationen beschrieben worden (Peier
20 AM et al, .A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell*. 2002 Mar 8;108(5):705-15; McKemy DD et al. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*. 2002 Mar 7;416(6876):52-8; Zuker CS. Neurobiology: a cool ion channel. *Nature*. 2002 Mar 7;416(6876):27-8)

25 Kühlende Verbindungen, wie z.B. Menthol, spielen bereits seit langem eine wichtige Rolle in der Geschmacks- und Riechstoffindustrie, um eine Assoziation mit Frische und Sauberkeit zu erzeugen. Für die Verbindung Menthol ist gezeigt worden, dass sie als ein natürlicher Modulator des Rezeptors TRPM8 wirkt (McKemy D.D., *Molecular Pain* 1, 2005, 16; McKemy D.D., *Nature* 416, 2002, 52-58; Peier A.M., *Cell* 108, 2002, 705-
30 715; Dhaka A., *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 2006, 135-161). Durch Applikation von Menthol wird TRPM8 aktiviert, wodurch ein Ca^{2+} -Einstrom in die Kälte-sensitiven Neuronen bewirkt wird. Das dadurch erzeugte elektrische Signal wird schließlich als Kältegefühl wahrgenommen. Überhöhte Menthol-Konzentrationen führen zu Irritation und einer anästhetischen Wirkung. Darüber hinaus sind in verschiedenen Publikationen Mentholderivate mit ähnlicher Wirkung beschrieben worden (British Patent 1971#1315761; Watson H.R., *J. Soc. Cosmet. Chem.* 29, 1978, 185-200; Furrer S.M., *Chem. Percept.* 1, 2008, 119-126). Es gibt auch vereinzelte, strukturell mit Menthol nicht verwandte

Verbindungen, die eine signifikante TRPM8 Modulation bewirken, wie z. B. Icilin (Wei E.T., *J. Pharm. Pharmacol.* 35, 1983, 110-112; WO 2004/026840), WS-23 oder in der Patentanmeldung WO 2007/019719 aufgeführte Verbindungen.

- 5 Weitere Wirkungen von Substanzen, die den TRPM8 Rezeptor bzw. seine Insekten-
analoge modulieren, sind eine Repellentwirkung auf Insekten (WO 2002/015692; WO
2004/000023, US 2004/0028714), sowie Aktivität in der Antitumorthherapie (z.B. eine
Beeinflussung von Prostata Tumoren), Aktivität bei der Behandlung von inflammatori-
10 schen Schmerzen / Hyperalgesie und eine Wirkung als TRPM8 Antagonisten in der
Therapie von Blasensyndrom bzw. überaktiver Blase (Beck B. *Cell Calcium*, 41, 2007,
285-294; Levine J.D. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* 1772, 2007, 989-1003;
Mukerji G., *BMC Urology* 6, 2006, 6; US 2003/0207904; US 2005/6893626, Disserta-
tion Behrendt H.J. 2004, Universität Bochum; Lashinger E.S.R. *Am. J. Physiol. Renal*
15 *Physiol.* Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Jun 18. [Epub ahead of print]; PMID:
18562636).

Viele der bisher gefundenen Modulatoren von TRPM8 weisen jedoch Mängel in Bezug
auf Wirkstärke, Wirkdauer, Haut-/Schleimhautreizung, Geruch, Geschmack, Löslichkeit
und /oder Flüchtigkeit auf.

20

Kurzfassung der Erfindung

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, neue Substanzen zu identifizieren,
die zu einer Modulation des TRPM8 Rezeptors führen, welche als Alternativen zu den
25 bisher bekannten Modulatoren einsetzbar sind. Solche Verbindungen sollten sich ins-
besondere auch für Anwendungen im Bereich Kosmetik (z.B. hair care, skin care, oral
care), Ernährung (feed/food), Textil, OTC-Produkte (z.B. Brandsalbe), Pharmaka (z.B.
Tumorbehandlung, Blasenschwäche), Verpackungen oder als Insektizid bzw. Repellent
eignen.

30

Figurenbeschreibung:

- Figur 1 zeigt (a) die mRNA-Sequenz bzw. (b) die davon abgeleitete Aminosäurese-
quenz des hTRPM8 Rezeptors gemäß Sequenzdatenbank-Eintrag NM_024080 .
35 Figur 2 zeigt die Vektorkarte des mit hTRPM8 kodierenden Plasmids plnd_M8, wel-
ches zur Transfektion der HEK293 Zellen verwendet wurde.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung:**1. Definition allgemeiner Begriffe:**

5 In der Literatur gibt es verschiedene Synonyme für „TRPM8“: TRPP8, LTRPC6, CMR1, MGC2849, transient receptor potential cation channel subfamily M member 8. Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind alle Bezeichnungen mit umfasst. Mit umfasst sind auch alle funktionalen Modifikationen des Rezeptors, wie insbesondere Splicevarianten, Isoformen, wie z.B. TRPM8 CRA_a, TRPM8 CRA_b und alle analogen Rezeptoren aus verschiedenen Organismen, wie Mensch, Maus, Ratte. Die Nukleotid- bzw. Aminosäuresequenzen der verschiedenen Rezeptoren sind an sich bekannt und in Sequenzdatenbanken hinterlegt. So ist z.B. die Sequenzinformation für hTRPM8 unter der Nummer NM_024080 eingetragen.

15 Ein „Modulator“ im Sinne der Erfindung stellt eine Verbindung dar, die als Agonist und/oder Antagonist des TRPM8-Rezeptors in vivo und/oder in vitro wirken kann.

Geeignete Modulatoren können dabei entweder nur als Antagonist oder Agonist oder sowohl als Antagonist als auch als Agonist agieren. Dabei können sich insbesondere eine agonistische oder eine antagonistische Wirkung in Abhängigkeit von der jeweiligen gewählten Modulatorkonzentration einstellen.

Ein „Agonist“ ist dabei eine Verbindung, welche eine Aktivierung des TRPM8-Rezeptors vermittelt, also einen Ca^{2+} -Einstrom in die kälte-sensitiven Neuronen induziert und damit ein Kältegefühl vermittelt. Ein „Antagonist“ ist dagegen eine Verbindung, welche dieser Aktivierung des TRPM8-Rezeptors entgegenwirken kann.

Die erfindungsgemäßen Mediatoren können ihre Wirkung dadurch ausüben, dass sie reversibel oder irreversibel, spezifisch oder unspezifisch an ein TRPM8 Rezeptormolekül binden. Gewöhnlich erfolgt die Bindung nicht-kovalent über ionische und/oder nicht-ionische, wie z.B. hydrophobe, Wechselwirkungen mit dem Rezeptormolekül. „Spezifisch“ umfasst dabei sowohl ausschließliche Wechselwirkung mit einem oder mehreren verschiedenen TRPM8 Rezeptormolekülen (wie z.B. TRPM8-Molekülen verschiedenen Ursprungs oder verschiedenen Isoformen). „Unspezifisch“ ist dagegen eine Wechselwirkung des Modulators mit mehreren verschiedenen Rezeptormolekülen unterschiedlicher Funktion und/oder Sequenz, wobei sich jedoch als Folge eine gewünschte ago-

nistische und/oder antagonistische Modulation (wie oben beschrieben) des TRPM8 Rezeptors feststellen lässt.

2. Bevorzugte Ausführungsformen

5

Ein erster Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur in-vitro oder in-vivo Modulation des Kälte-Menthol-Rezeptors TRPM8, insbesondere des humanen TRPM8 Rezeptors, wobei man den Rezeptor mit wenigstens einer Verbindung in Kontakt bringt, die ausgewählt ist unter mehrkernigen organischen Verbindungen, welche in einem zellulären Aktivitätstest, insbesondere unter Standardbedingungen, unter Verwendung von Zellen, welche den humanen TRPM8-Rezeptor rekombinant exprimieren, die Permeabilität dieser Zellen für Ca^{2+} Ionen modulieren.

15

Unter „Standardbedingungen“ versteht man in diesem Zusammenhang einen Aktivitätstest, durchgeführt mit HEK293-Zellen, welche transformiert wurden mit humanem TRPM8 und beladen sind mit Calcium-sensitivem Farbstoff (wie z.B. Fluo-4AM, d.h. Fluo-4-Acetoxymethylester), anschließende Zugabe der Testverbindung und Nachweis der Farbänderung, wobei Versuchsdurchführung bei 37 °C erfolgt; wie z.B. beschrieben in Beispiel 3, unten, oder bei Behrendt et al (2004) a.a.O).

20

Insbesondere umfasst dabei die modulierende Verbindung wenigstens zwei 4- bis 7-gliedrige Ringe, die unabhängig voneinander carbo- oder heterocyclisch, mono- oder polycyclisch sind, und wobei wenigstens zwei dieser Ringe gegebenenfalls kondensiert oder spiro-verknüpft sein können. Andere nichtlimitierende Beispiele geeigneter Ring-Verknüpfungen umfassen chemische Einfachbindungen zwischen Ringkohlenstoff- und/oder Ringheteroatomen, über 2 bis 6-gliedrige Kohlenstoffbrückengruppen, wobei einzelne C-Atome durch Heteroatome, wie N, O oder S, ersetzt sein können. Außerdem können die Ringgruppen und Brückengruppen ggf. Substituenten tragen, die ausgewählt sind unter Ketogruppen, -OH, -SH, -CN, -NO₂, -C₁₋₆-Alkyl, oder C₂₋₄-Alkenyl, wobei in den Alkyl- oder Alkenylgruppen ein oder mehrere H-Atome durch Halogen, wie F, Cl, Br oder J ersetzt sein können.

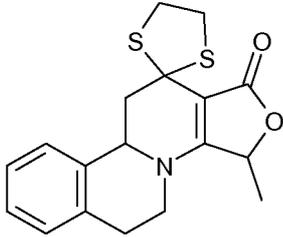
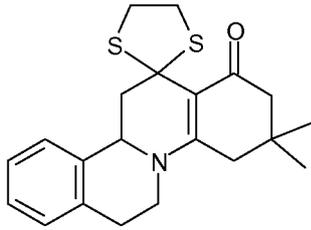
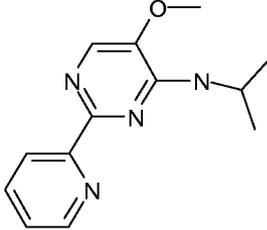
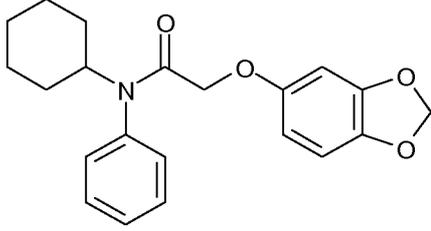
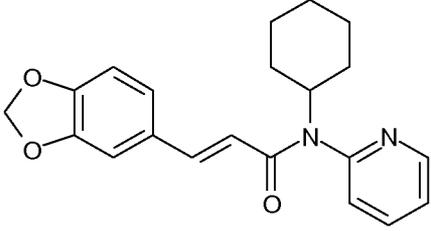
30

Carbocyclische Ringe umfassen dabei 4, 5, 6 oder 7 Kohlenstoffatome; heterocyclische Ringe umfassen neben den Ringkohlenstoffatomen 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Ring-Heteroatome, wie O, N und S-Atome. Die Ringe können dabei unabhängig voneinander gesättigt, ein- oder mehrfach ungesättigt, wie z.B. aromatische Ringe, sein.

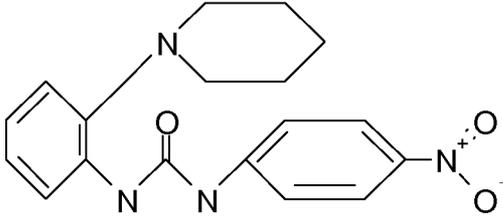
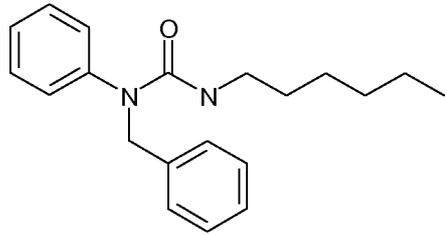
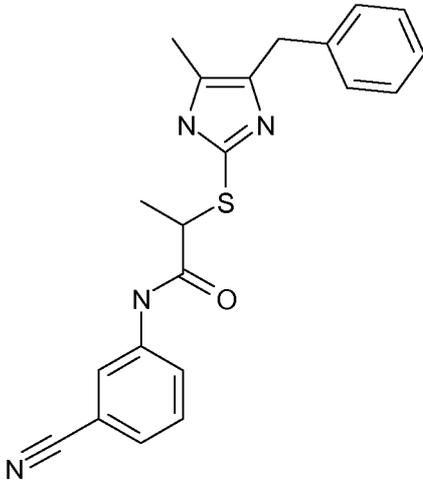
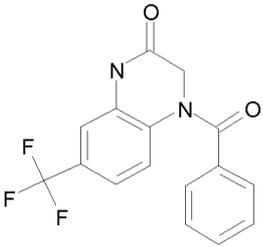
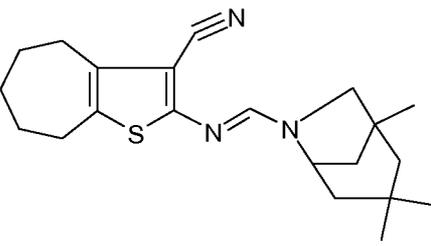
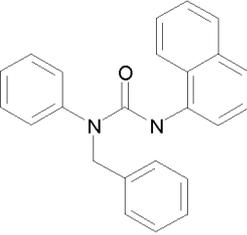
35

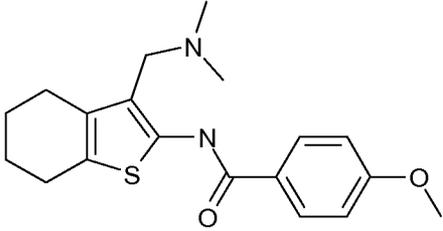
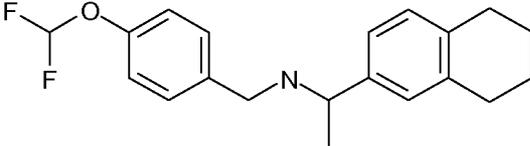
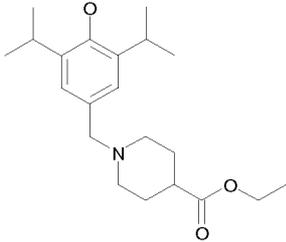
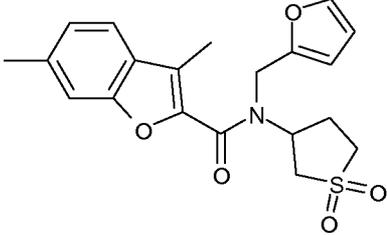
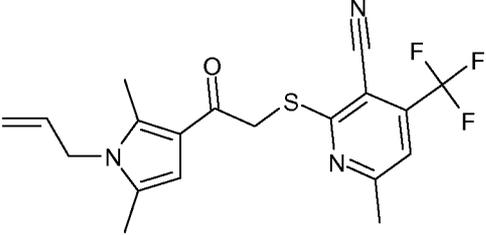
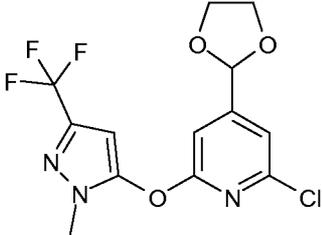
Die erfindungsgemäß eingesetzten Modulator wirken dabei auf die zelluläre Ca^{2+} -Ionen-Permeabilität agonistisch oder antagonistisch. Insbesondere ist der Modulator wenigstens eine Verbindung, ausgewählt unter Verbindungen der folgenden Formeln 1 bis 19 gemäß folgender Tabelle 1

Tabelle 1: Erfindungsgemäße Modulatoren

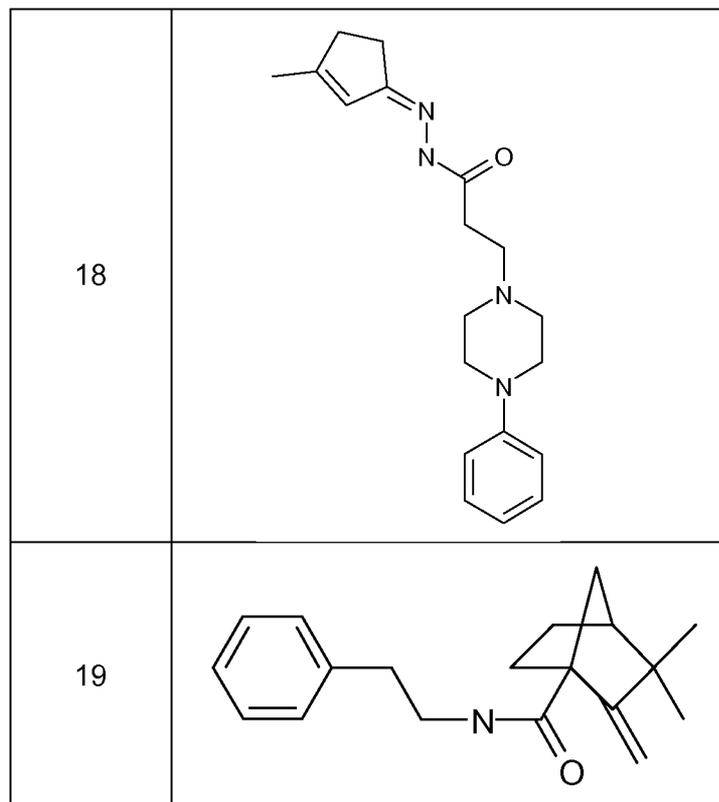
1	
2	
3	
4	
5	

6

6	 <chem>C1CCNCC1NC(=O)c2ccccc2Nc3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
7	 <chem>CCCCCCNC(=O)Nc1ccccc1Cc2ccccc2</chem>
8	 <chem>CCN(Cc1ccccc1)CCNC(=O)c2ccc(C#N)cc2</chem>
9	 <chem>O=C(NC(=O)c1ccccc1)c2nc3cc(C(F)F)ccc3n2</chem>
10	 <chem>C#Nc1c2ccccc1s2N=C3C4CC5C(C)CC4N3C5</chem>
11	 <chem>c1ccc2ccccc2c1NC(=O)Nc3cccc4ccccc34Cc5ccccc5</chem>

12	
13	
14	
15	
16	
17	

8



wobei die Verbindung in chemisch reiner oder angereicherter Form, als einzelnes Stereoisomer oder in Form von Stereoisomeren-Gemischen vorliegen kann. Weiterhin

5 können die Verbindungen ungeladen oder in Form ihrer Salze, wie z.B. als Säureadditionssalz, vorliegen. Funktionelle Gruppen können ggf. durch äquivalente chemische Gruppen ersetzt sein; Fluoratome können so z.B. durch andere Halogenatome , wie Cl, Br oder J, ersetzt sein, Sauerstoffgruppen (wie z.B. Ethergruppen) können durch entsprechende Schwefelgruppen ersetzt sein und umgekehrt; Ketogruppen können durch

10 entsprechende Thionylgruppen ersetzt sein. Die oben genannten Verbindungen sind an sich bekannte chemische Substanzen, die entweder käuflich erhältlich oder unter Anwendung üblicher Methoden der organischen Synthese zugänglich sind.

So sind beispielsweise bekannt:

- 15 Verbindung 1 unter CAS Nummer: 99602-94-5 (3R-cis-Form)
 Verbindung 2 unter CAS Nummer: 165753-08-2
 Verbindung 3 unter CAS Nummer: 338771-57-6
 Verbindung 4 unter CAS Nummer: 878942-21-3
 Verbindung 5 unter CAS Nummer: 748783-13-3

Die abgewandelten Formen oder Derivate werden auch als funktionale Analoga oder funktional äquivalente Verbindungen bezeichnet, wenn sie weiterhin die gewünschte biologische Aktivität (Rezeptor TRPM8 Modulation) zeigen.

- 5 Weiterhin sind besonders Derivate im Sinne der Erfindung mit umfasst, die eine Kopplung der konkret offenbarten Substanzen an feste Träger erlauben; eine große Auswahl an entsprechenden Linkern/Spacer-Gruppen ist dem Fachmann bekannt. Die Derivatisierung kann dabei vor der Kopplung an eine feste Phase oder erst durch die Kopplung erfolgen.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines Modulators, insbesondere Agonisten, für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator wie oben definiert ist, zur Induktion von Kältegefühl, insbesondere topisch, d.h. cutan oder oral, bei Mensch und/oder Tier. Eine „Induktion von Kältegefühl“ liegt vor, wenn die Verbindung
15 im oben beschriebenen zellulären Aktivitätstest einen agonistischen Effekt auf hTRPM8 zeigt.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator wie oben definiert ist, als aktiven Bestandteil eines pharmazeutischen Mittels.

25

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator wie oben definiert ist, zur Behandlung von Prostatakarzinomen, zur Behandlung von Blasenschwäche oder in der Schmerztherapie.

30

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator wie oben definiert ist, als Insekten-Repellent oder Insektizid.

35

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator wie oben definiert ist, zur Induktion eines Kältegefühls bei Verpackungen (z.B. aus Papier oder Kunststoff in verschiedensten Verarbeitungsformen (wie z.B. Fasern, Geweben, Formteilen), wobei sich das Kältegefühl insbesondere bei Kontakt mit dem Verpackungsmaterial bemerkbar macht. Dabei können die Substanzen in unterschiedlichster Art mit dem Verpackungsmaterial assoziiert sein: z.B. durch Spincoating, Aufdrucken, in Form von Mikroverkapselung, direkte

Einarbeitung in das Verpackungsmaterial (z.B. extrudieren), kovalente Kopplung von geeigneten Derivaten der Modulatoren (über geeignete Spacer/Linker-Gruppen, mit deren Hilfe das Molekül reversibel oder irreversibel an das Verpackungsmaterial gebunden wird). Geeignete Arbeitsweisen sind dem Fachmann bekannt.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator wie oben definiert ist, zur Induktion eines Kältegefühls bei Textilien. Dabei können die Substanzen in unterschiedlichster Art mit dem Textil assoziiert sein: z.B. durch Spincoating, Aufdrucken, in Form von Mikroverkapselung, direkte Einarbeitung in das Textilmaterial (z.B. extrudieren), kovalente Kopplung von geeigneten Derivaten der Modulatoren (über geeignete Spacer/Linker-Gruppen, mit deren Hilfe das Molekül reversibel oder irreversibel an das Verpackungsmaterial gebunden wird). Geeignete Arbeitsweisen sind dem Fachmann bekannt.

15

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Stoffe per se gemäß obiger Definition zur Verwendung als Mediator, insbesondere Agonisten und/oder Antagonisten, des TRPM8 Rezeptors.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach obiger Definition. Insbesondere sind solche Mittel ausgewählt unter

- a) pharmazeutischen Mitteln, wie Antitumormittel, Mittel zur Behandlung von Erkrankungen der Blase, Schmerzmittel;
- b) Nahrungsmitteln, wie Eis, Mousse, Creme, Getränke, Süßwaren,
- c) Mundpflegemitteln, wie Zahnpasta, Mundwasser, Kaugummi, Atemerfrischungsmittel
- d) Haut-, oder Haarpflegemitteln, wie Sonnencreme, Sonnenbrandcreme, Lotionen, Shampoos, Pflaster, Mundwasser, Lotionen, Rasiercreme, Conditioner, Gesichtereiniger, Seifen, Badeöle und Badeschäume, Antitranspirationsmittel, desodorierende Mittel,
- e) Insektenrepellents, Insektiziden.

25

30

Derartige Mittel enthalten neben für das jeweilige Mittel jeweils üblichen Bestandteilen eine wirksame Menge wenigstens eines erfindungsgemäßen Modulators. „Wirksam“ bedeutet in diesem Zusammenhang eine Konzentration des Modulators, die ausreicht, um bei Applikation des Mittels (z.B. Auftragung auf die Haut) den gewünschten Effekt, wie z.B. pharmakologischen Effekt, oder sensorischen Effekt wie z.B. den olfaktorischen Kälteeffekt zu vermitteln.

35

- Gegebenenfalls können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit weiteren bekannten Wirkstoffen, insbesondere auch solchen mit vergleichbarer Wirkung, kombiniert werden. Beispielsweise können diese mit bekannten kühlenden Verbindungen, wie z.B.
- 5 Menthol, Menthon, N-Ethyl-p-menthancarboxamid (WS-3), N-2,3-Trimethyl-2-isopropylbutanamid (WS-23), Menthyllactat (Frescolat® ML), Menthonglycerinacetal (Frescolat® MGA), Mono-menthylsuccinat (Physcool ®), Mono-menthyl glutarat, O-Menthyl Glycerin, Menthyl-N,N-dimethylsuccinamat kombiniert werden.
- 10 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Textilprodukte, wie z.B. Hemden, Hosen, Socken, Handtücher, ausgerüstet (insbesondere oberflächlich) mit wenigstens einer Verbindung nach obiger Definition.

- Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verpackungsmaterialien, welche mit wenigstens einer Verbindung nach obiger Definition assoziiert sind.
- 15

Die Erfindung wird nun anhand folgender nicht-limitierender Ausführungsbeispiele beschrieben.

- 20 **Experimenteller Teil:**

Beispiel 1 - Klonierung von humanem TRPM8

- Ausgangspunkt für die Klonierung des humanen TRPM8 Rezeptors ist eine LnCaP cDNA-Bank. Diese ist beispielsweise kommerziell erhältlich (z. B. Firma BioChain, Hayward, USA) oder aus der androgensensitiven humanen Prostata-Adenokarzinomzelllinie LnCaP (z.B. ATCC, CRL1740 oder ECACC, 89110211) unter Verwendung von Standardkits herstellbar.
- 25

- 30 Die kodierende TRPM8 Sequenz (vgl Fig.1A; sowie <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?db=nucore&id=109689694>) kann unter Verwendung von Standardmethoden PCR-amplifiziert und kloniert werden. Das so isolierte humane TRPM8 Gen wurde zur Herstellung des Plasmids pInd_M8 verwendet, dessen Konstruktion durch die Plasmidkarte gemäß Figur 2 veranschaulicht wird.
- 35

Alternativ dazu kann das TRPM8 Gen auch synthetisch hergestellt werden.

Beispiel 2 - Generierung der HEK293-Testzellen

- 5 Als Testzellsystem wurde mit der humanen TRPM8 DNA (vgl. obiges Plasmid pInd-M8) stabil transfizierte HEK293 Zelllinie hergestellt. Bevorzugt wird dabei HEK293 die über das eingebrachte Plasmid die Möglichkeit zur Induktion der TRPM8-Expression mittels Tetrazyklin bietet.
- 10 Methoden zur Herstellung geeigneter Testzellsysteme sind dem Fachmann bekannt. So kann man die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Zellen den Angaben in Behrendt H.J. et al., *Br. J. Pharmacol.* 141, 2004, 737-745 oder der Dissertation von Behrendt „Vergleichende funktionale Untersuchungen des Hitze-Capsaicin-Rezeptors (TRPV1) und des Kälte-Menthol-Rezeptors (TRPM8) in rekombinanten und nativen
- 15 Zellssystemen“, zugänglich unter <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/BehrendtHansJoerg/diss.pdf> entnehmen. Auf die Offenbarung dieser Druckschriften wird ausdrücklich Bezug genommen.

20 Beispiel 3- Assay auf TRPM8 Modulatoren

- Es wird ein Test, vergleichbar mit dem bereits in der Literatur beschriebenen Test von Behrendt H.J. et al., *Br. J. Pharmacol.* 141, 2004, 737-745, durchgeführt. Die Agonisierung bzw. Antagonisierung des Rezeptors kann mittels eines Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs
- 25 (z.B. FURA, Fluo-4 etc.) quantifiziert werden. Agonisten bewirken alleine eine Zunahme des Ca^{2+} -Signals; Antagonisten bewirken in Gegenwart von z.B. Menthol eine Reduzierung des Ca^{2+} -Signals (jeweils detektiert über den Farbstoff Fluo-4, der durch Ca^{2+} andere Fluoreszenzeigenschaften hat).

30 a) Testablauf:

- Zunächst wird in an sich bekannter Weise in Zellkulturflaschen eine frische Kultur transformierter HEK-Zellen hergestellt. Die Testzellen HEK293-TRPM8 werden mittels Trypsin von den Zellkulturflaschen abgelöst und 40.000 Zellen/well werden mit 100 μl
- 35 Medium in 96-Lochplatten (Greiner # 655948 Poly-D-Lysin-beschichtet) ausgesät. Zur Induktion des Rezeptors TRPM8 wird dem Wachstumsmedium Tetrazyklin beigemischt (DMEM/HG, 10% FCS tetrazyklinfrei, 4 mM L-Glutamin, 15 $\mu\text{g/ml}$ Blastocidin, 100 $\mu\text{g/ml}$

Hygromycin B, 1 µg/ml Tetrazyklin). Am darauffolgenden Tag werden die Zellen mit Fluo-4AM Farbstoff beladen und der Test wird durchgeführt. Dazu wird wie folgt vorgegangen:

- 5 - Zugabe von je 100 µl/well Färbelösung Ca-4 Kit (RB 141, Molecular Devices) zu je 100 µl Medium (DMEM/HG, 10% FCS tetrazyklinfrei, 4 mM L-Glutamin, 15 µg/ml Blasticidin, 100 µg/ml Hygromycin B, 1 µg/ml Tetrazyklin)
- Inkubation im Brutschrank, 30 Minuten / 37°C / 5% CO₂, 30 Minuten / RT
- Vorbereitung der Testsubstanzen (unterschiedliche Konzentrationen in 200 µl HBSS-Puffer), sowie von Positivkontrollen (unterschiedliche Konzentrationen von Menthol, Icilin bzw. Ionomycin in 200 µl HBSS-Puffer) und Negativkontrollen (nur 200 µl HBSS-Puffer)
- 10 - Zugabe der Testsubstanzen in Mengen von 50 µl/well und Messung der Fluoreszenzänderung (z.B. im Assaygerät FLIPR, Molecular Devices oder NovoStar, BMG) bei 485 nm Anregung, 520 nm Emission, und Auswertung der
- 15 Wirkstärke der verschiedenen Substanzen/Konzentrationen und Bestimmung der EC50-Werte

Die Testsubstanzen werden in Triplikaten in Konzentrationen von 0,1 - 200 µM im Assay eingesetzt. Normalerweise werden die Verbindungen in DMSO-Lösungen bereitgehalten und für den Assay auf eine maximale DMSO-Konzentration von 2% herunterverdünnt.

b) Testergebnis

25 Die ermittelten EC50-Werte erfindungsgemäßer Modulatoren sind in folgender Tabelle 2 zusammengefasst

Tabelle 2: Aktivität von Testsubstanzen auf den human Rezeptor TRPM8

#	Aktivität TRPM8 EC50
1	0,4
2	2
3	2
4	2,5
5	2,5
6	3,5
7	4
8	5
9	10
10	10
11	10
12	10
13	10
14	20
15	20
16	25
17	50
18	100
19	100

5

Die Auswertung zeigt überraschenderweise, dass erfindungsgemäß erstmalig Agonisten von TRPM8 bereitgestellt werden konnten, welche sich strukturell von bisher bekannten Agonisten, wie (-) Menthol, Icilin und anderen von Behrendt H.J. et al., in *Br. J. Pharmacol.* 141, 2004, 737-745 (vgl dortige Tabelle 1) beschriebenen Modulatoren

10 signifikant unterscheiden und zudem teilweise bessere Aktivitäten als (-) Menthol zeigen, bzw. vergleichbar stark wirken wie Icilin.

Beispiel 4 - Herstellung von Mundwasser

Ein Mundwasser folgender Zusammensetzung wird hergestellt:

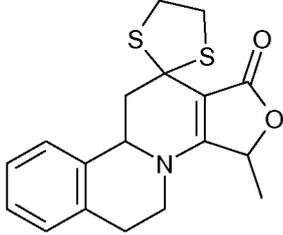
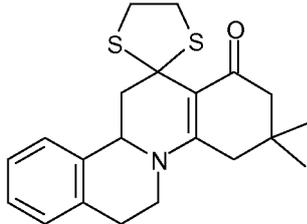
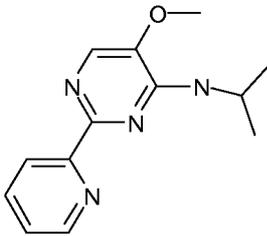
	Ethanol 95%	177mL
5	Sorbit 70%	250 g
	TRPM8 Agonist gemäß von Tab.2	
	als 1% Lösung im Ethanol	50mL
	Pfefferminzöl,	0.30 g
	Methylsalicylat	0.64 g
10	Eucalyptol	0.922 g
	Thymol	0.639 g
	Benzoessäure	1.50 g
	Pluronic® F127	
	nichtionisches Tensid	5.00 g
15	Natrium-Saccharin	0.60 g
	Natriumcitrat	0.30 g
	Zitronensäure	0.10 g
	Wasser q.s. 1 Liter	

20 Zur Herstellung eines Mundwassers werden die oben beschriebenen Komponenten in den angegebenen Mengen miteinander vermischt.

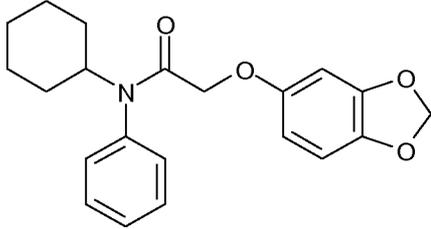
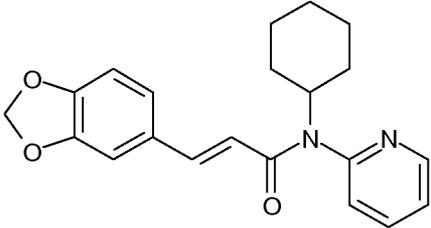
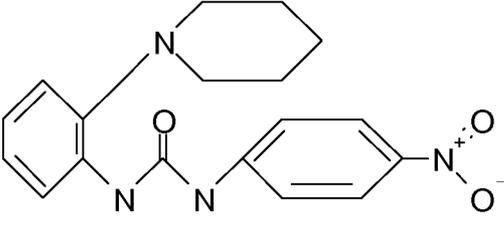
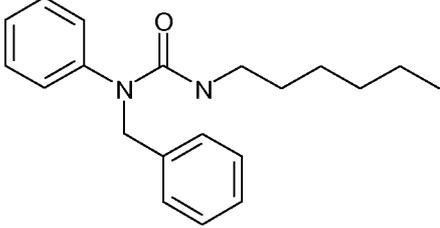
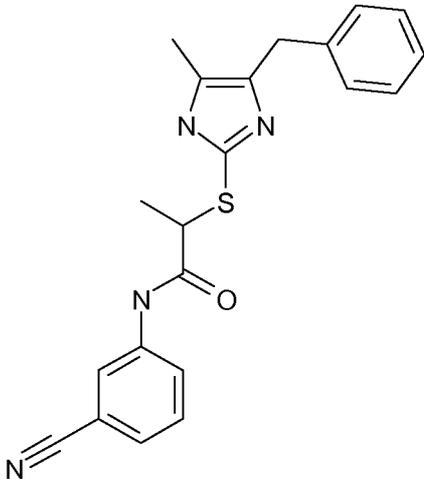
25 Auf die Offenbarung der hierin zitierten Literaturstellen wird hiermit ausdrücklich Bezug genommen.

Patentansprüche

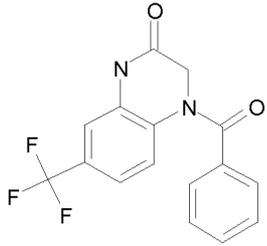
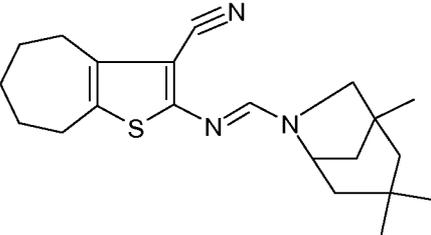
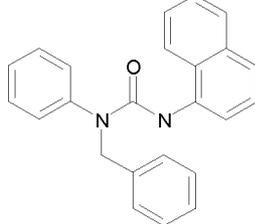
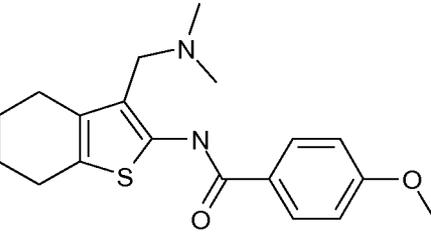
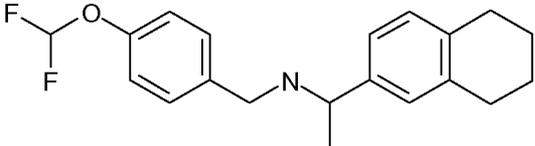
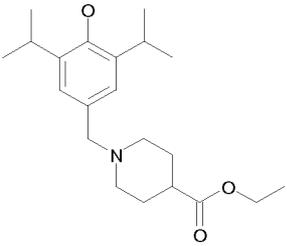
1. Verfahren zur in-vitro oder in-vivo Modulation des Kälte-Menthol-Rezeptors
 5 TRMP8, wobei man den Rezeptor mit wenigstens einer Verbindung in Kontakt bringt, die ausgewählt ist unter mehrkernigen organischen Verbindungen, welche in einem zellulären Aktivitätstest unter Verwendung von Zellen, welche den humanen TRPM8-Rezeptor rekombinant exprimieren, die Permeabilität dieser Zellen für Ca^{2+} Ionen modulieren.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die modulierende Verbindung wenigstens zwei 4- bis 7-gliedrige Ringe ausweist, die unabhängig voneinander carbo- oder heterocyclisch, mono- oder polycyclisch sind, und wobei wenigstens zwei dieser Ringe gegebenenfalls kondensiert sein können.
- 15 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Modulator auf die zelluläre Ca^{2+} -Ionen-Permeabilität agonistisch oder antagonistisch wirkt.
- 20 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Modulator eine Verbindung ist, ausgewählt unter Verbindungen der Formeln 1 bis 19

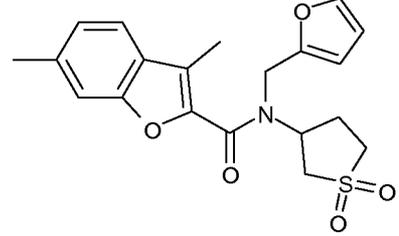
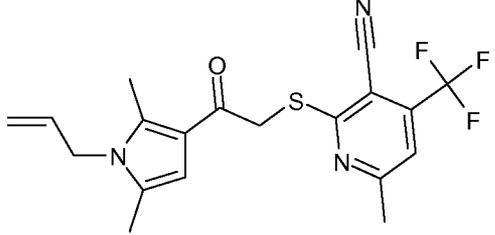
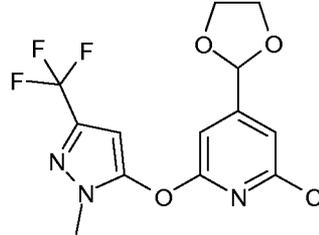
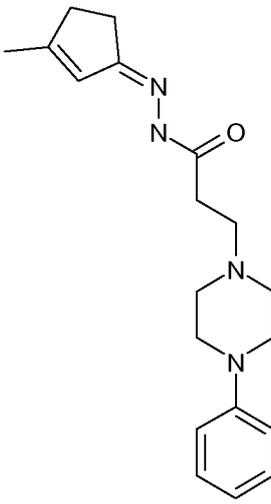
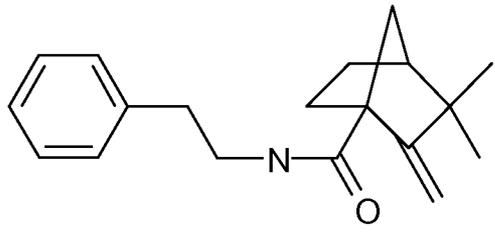
1	
2	
3	

17

4	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)COc2ccc3occc3c2</chem>
5	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)/C=C/c2ccc3occc3c2.N1=CC=CC=C1</chem>
6	 <chem>C1CCN(C1)c2ccccc2N(C(=O)Nc3ccc([N+](=O)[O-])cc3)</chem>
7	 <chem>CCCCCCCCN(Cc1ccccc1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>
8	 <chem>Cc1nc(Cc2ccccc2)nnc1S(=O)(=O)C(=O)Nc3ccc(C#N)cc3</chem>

18

9	
10	
11	
12	
13	
14	

15	 <chem>Cc1ccc2oc(c21)C(=O)N(Cc3occc3)C4SC(=O)S4</chem>
16	 <chem>Cc1c(C)c(C=CN1)C(=O)CS2=CN(C#N)C(C(F)(F)F)=N2</chem>
17	 <chem>CN1C=NC(C1)OC2=NC(Cl)=CC=C2C3OCCO3</chem>
18	 <chem>Cc1ccc(cc1)/N=N/C(=O)CN2CCN(CC2)c3ccccc3</chem>
19	 <chem>CC1(C)CC2(C)C3CC4(C)CC(C1)C4(C)C2C(=O)N3CCc5ccccc5</chem>

5. Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert ist, zur Induktion von Kältegefühl bei Mensch und/oder Tier.
- 5 6. Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert ist, als aktiven Bestandteil eines pharmazeutischen Mittels.
- 10 7. Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert ist, zur Behandlung von Prostatakarzinomen, zur Behandlung von Blasenschwäche oder in der Schmerztherapie.
- 15 8. Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert ist, als Insekten-Repellent oder Insektizid.
- 20 9. Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert ist, zur Induktion eines Kältegefühls in einer Verpackung
- 25 10. Verwendung eines Modulators für den TRPM8-Rezeptor, wobei der Modulator gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert ist, zur Induktion eines Kältegefühls in einem Textil
- 30 11. Stoff gemäß der Definition nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung als Mediator des TRMP8 Rezeptors.
- 35 12. Mittel enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
- 40 13. Mittel nach Anspruch 12, ausgewählt unter
 - a) pharmazeutischen Mitteln, wie Antitumormittel, Mittel zur Behandlung von Erkrankungen der Blase, Schmerzmittel;
 - b) Nahrungsmitteln, wie Eis, Mousse, Creme, Getränke, Süßwaren,
 - c) Mundpflegemitteln, wie Zahnpasta, Mundwasser, Kaugummi,
 - d) Haut- oder Haarpflegemitteln, wie Sonnencreme, Sonnenbrandcreme, Lotionen, Shampoos, Pflaster,
 - e) Insektenrepellents, Insektiziden.
14. Textilprodukte, wie z.B. Hemden, Hosen, Socken, Handtücher, ausgerüstet mit wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

15. Verpackungsmaterial, welches mit wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 assoziiert ist.

ORIGIN

1 aagaaaatcc tgcttgacaa aaaccgtcac ttaggaaaag atgtcctttc gggcagccag
 61 gctcagcatg aggaacagaa ggaatgacac tctggacagc acccggacc cttgactccag
 121 cgcgtctcgg agcacagact tgtcttacag tgaagcgcac ttgggtaatt ttattcaagc
 181 aaattttaag aaacgagaat gtgtcttctt taccaaagat tccaaggcca cggagaatgt
 241 gtgcaagtgt ggctatgccc agagccagca catggaaggc acccagatca accaaagtga
 301 gaaatggaac tacaagaaac acaccaagga atttcctacc gacgcctttg gggatattca
 361 gtttgagaca ctggggaaga aagggagta tatacgtctg tcctgcgaca cggacgcgga
 421 aatcctttac gagctgctga cccagcactg gcacctgaaa acaccaacc tggtcatttc
 481 tgtgaccggg ggcgcaaga acttcgcctc gaagccgcgc atgcgcaaga tcttcagccg
 541 gctcatctac atcgcgcagt ccaaaggtgc ttggattctc acgggagcca cccattatgg
 601 cctgatgaag tacatcgggg aggtggtgag agataacacc atcagcagga gttcagagga
 661 gaatattgtg gccattggca tagcagcttg gggcatggtc tccaaccggg acaccctcat
 721 caggaattgc gatgctgagg gctatTTTT agcccagtac cttatggatg acttcacaag
 781 agatccactg tatatcctgg acaacaacca cacacatttg ctgctcgtgg acaatggctg
 841 tcattggacat cccactgtcg aagcaaagct ccggaatcag ctagagaagt atatctctga
 901 gcgactatt caagattcca actatggtgg caagatcccc attgtgtggt ttgccaagg
 961 aggtggaaaa gagactttga aagccatcaa tacctccatc aaaaataaaa ttccttgtgt
 1021 ggtggtggaa ggctcggggc agatcgtgta tgtgatcgtc agcctggtgg aggtggagga
 1081 tgccctgaca tcttctgccc tcaaggagaa gctggtgcgc tttttacccc gcacgggtgc
 1141 ccgctgcctt gaggaggaga ctgagagttg gatcaaattg ctcaaagaaa tctcogaatg
 1201 ttctcaccta ttaacagtta ttaaaatgga agaagctggg gatgaaattg tgagcaatgc
 1261 catctcctac gctctataca aagccttcag caccagtggg caagacaagg ataactggaa
 1321 tggcagctg aagcttctgc tggagtggaa ccagctggac tttagcaatg atgagatttt
 1381 caccaatgac cgcgatggg agtctgctga ccttcaagaa gtcattgTTA cgcctctcat
 1441 aaaggacaga cccaagtttg tccgcctctt tctggagaat ggcttgaacc tacggaagtt
 1501 tctcaccat gatgtcctca ctgaactctt ctccaaccac ttcagcacgc ttgtgtaccg
 1561 gaatctgcag atcggcaaga attcctataa tgatgcctc ctacgctttg tctggaaact
 1621 ggttgcaaac ttccgaagag gcttcgggaa ggaagacaga aatggccggg acgagatgga
 1681 catagaactc cacgacgtgt ctctattac tcggcaccct ctgcaagctc tcttcatctg
 1741 ggcatttctt cagaataaga aggaactctc caaagtcatt tgggagcaga ccaggggctg
 1801 cactctggca gccctgggag ccagcaagct tctgaagact ctggccaag tgaagaacga
 1861 catcaatgct gctggggagt ccgaggagct ggctaagtag tacgagacc gggctgttga
 1921 gctgttcaat gagtggtaca gcagcgatga agacttggca gaacagctgc tggcttattc
 1981 ctgtgaagct tggggtggaa gcaactgtct ggagctggcg gtggaggcca cagaccagca
 2041 tttcatcgcc cagcctgggg tccagaattt tctttctaag caatggatg gagagatttc
 2101 ccgagacacc aagaactgga agattatctt gtgtctgTTT attataacct tgggtggctg
 2161 tggcatttga tcatttagga aaaaactctgt cgacaagcac aagaagctgc tttggtacta
 2221 tgtggcgTTC ttacactccc ccttcgtggt cttctcctgg aatgtggtct tctacatcgc
 2281 cttcctcctg ctgtttgctt acgtgctgct catggatttc cattcgggtgc cacaccccc
 2341 cgagctggtc ctgtactcgc tggctctttg cctctctctg gatgaagtga gacagtggta
 2401 cgtaaatggg gtgaattatt ttactgacct gtggaatgtg atggacacgc tggggctttt
 2461 ttacttcata gcaggaattg tatttcggct ccactctctt aataaaagct ctttgtattc
 2521 tggacgagtc attttctgTc tggactacat tattttcact ctaagattga tccacatttt
 2581 tactgtaagc agaaacttag gacccaagat tataatgctg cagaggatgc tgactgatgt
 2641 gttctctctc ctgttctctt ttgcggtgtg gatggtggcc tttggcgTg ccaggcaagg
 2701 gatccttagg cagaatgagc agcgtggag gtggatattc cgttcggtca tctacgagcc
 2761 ctacctggcc atgttcggcc agtgcccag tgacgtggat ggtaccacgt atgactttgc
 2821 ccaactgcacc ttcaactggga atgagtccaa gccactgtgt gtggagctgg atgagcaaa
 2881 cctgccccgg tccccgagt ggatcaccat cccctggtg tgcatctaca tgttatccac
 2941 caacatcctg ctggtcaacc tgctggtcgc catgtttggc tacacggTg gccaccgtcc
 3001 ggagaacaat gaccaggtct ggaagttcca gaggtacttc ctggtgcagg agtactgcag
 3061 ccgctcaat atccccttc ccttcatcgt cttcgttac ttctacatgg tggtagaa
 3121 gtgcttcaag tgtgctgca aggagaaaa catggagtct tctgtctgct gttcaaaaa
 3181 tgaagacaat gagactctgg catgggaggg tgtcatgaag gaaaactacc ttgtcaagat
 3241 caacacaaaa gccaacgaca cctcagagga aatgaggcat cgatttagac aactggatac
 3301 aaagcttaat gatctcaagg gtcttctgaa agagattgct aataaaatca aataaaactg
 3361 tatgaactct aatggagaaa aatctaatta tagcaagatc atattaagga atgctgatga
 3421 acaattttgc tctcgactac taaatgagag attttcagac cctgggtac atggtggatg
 3481 attttaaatc accctagtgt gctgagacct tgagaataaa gtgtgtgatt ggtttcatac
 3541 ttgaagacgg atataaagga agaataattc ctttatgtgt ttctccagaa tggTgcctgt
 3601 ttctctctgt gtctcaatgc ctgggactgg aggttgatag ttaagtgtg tcttaccgc
 3661 ctctttttc cttaaatctt atttttgatg aacacatata taggagaaca tctatcctat
 3721 gaataagaac ctggtcatgc ttactcctg tatgttatt ttgtcattt ccaattgatt

3781 ctctactttt cccttttttg tattatgtga ctaattagtt ggcataattgt taaaagtctc
 3841 tcaaattagg ccagattcta aaacatgctg cagcaagagg accccgctct cttcaggaaa
 3901 agtgttttca tttctcagga tgcttcttac ctgtcagagg aggtgacaag gcagctctct
 3961 gctctcttgg actcaccagg ctccatttga aggaaccacc cccattccta aatatgtgaa
 4021 aagtcgcccc aaatgcaacc ttgaaaggca ctactgactt tgttcttatt ggatactcct
 4081 cttattattt ttccattaaa aataatagct ggctattata gaaaatttag accatacaga
 4141 gatgtagaaa gaacataaat tgtccccatt accttaaggt aatcactgct acaattttct
 4201 ggatggtttt tcaagtctat tttttttcta tgtatgtctc aattctcttt caaaatttta
 4261 cagaatgtta tcatactaca tatatacttt ttatgtaagc tttttcactt agtattttat
 4321 caaatatggt tttattatat tcatagcctt cttaaacatt atatcaataa ttgcataata
 4381 ggcaacctct agcgattacc ataattttgc tcattgaagg ctatctccag ttgatcattg
 4441 ggatgagcat ctttgtgcat gaatcctatt gctgtatttg ggaaaatttt ccaagggttag
 4501 attccaataa atatctattt attattaaat attaaaatat ctatttatta ttaaaacctat
 4561 ttataaggct ttttcataaa tgtatagcaa ataggaatta ttaacttgag cataagatat
 4621 gagatacatg aacctgaact attaaaataa aatattatat ttaaccctta gtttaagaag
 4681 aagtcaatat gcttatttaa atattatgga tgggtggcag atcacttgag gtcaggaggt
 4741 cgagaccagc ctggccaaca tggcaaaacc acatctctac taaaaataaa aaaattagct
 4801 ggggtgtggg gtgcactcct gtaatcccag ctactcagaa ggctgaggta caagaattgc
 4861 tggaaacctg gaggcggagg ttgcagtgaa ccaagattgc accactgcac tccagccggg
 4921 gtgacagagt gagactccga ctgaaaataa ataaataaat aaataataa ataaataaat
 4981 attatggatg gtgaagggaa tggatagaaa ttggagagat tatcttactg aaacctgta
 5041 gtcccagctt tctctggaag tggtcgtatt tgagcaggat gtgcacaagg caattgaaat
 5101 gcccataatt agtttctcag ctttgaatac actataaact cactggctga aggaggaaat
 5161 tttagaagga agtactaaa agatctaatt tgaaaaacta caaaagcatt aactaaaaaa
 5221 gtttattttc cttttgtctg ggcagtagtg aaaataacta ctcaacaat tcactatggt
 5281 tgcaaggaat taacacaaat aaaagatgcc tttttactta aacaccaaga cagaaaactt
 5341 gcccaatact gagaagcaac ttgcattaga gagggaactg ttaaatgttt tcaaccagt
 5401 tcactctggtg gatgtttttg caggttactc tgagaatttt gcttatgaaa aatcattatt
 5461 tttagtgtag ttcaacataa tgtattgaac atacttctaa tcaagggtgc tatgtccttg
 5521 tgtatggtac taaatgtgct ctgtgtactt ttgcacaact gagaatcctg cagcttggtt
 5581 taatgagtgt gttcatgaaa taataatgg aggaattgtc a

Fig. 1a

/translation="MSFRAARLSMRNRNDTLDSTRITLYSSASRSTDLSYSESDLVNF
 IQANFKKRECFFFTKDSKATENVCKCGYAQQSQHMEGTQINQSEKWNYYKKHTKEFPTDA
 FGDIQFETLGKKGKYLRLSCTDAEILYELLTQHWHLKTPNLVI SVTGGAKNFALKPR
 MRKIFSRLLIYIAQSKGAWILTGGTHYGLMKYIGEVVRDNTISRSSEENIVAIGIAAWG
 MVSNRDTLIRNCDAEGYFLAQYLMDDFTRDPLYILDNNHTHLLLVDNGCHGHPTVEAK
 LRNQLKEYISERTIQDSNYGGKIPIVCF AQGGGKETLKAINTSIKNI PCVVVEGSGQ
 IADVIASLVEVEDALTS SAVKEKLVRFPLPRTVSR LPEEETESWIKWLKEILECSHLLT
 VIKMEEAGDEIVSN AISYALYKAFSTSEQDKDNWNGQLKLLLEWNQLDLANDEIF TND
 RRWESADLQEVMTALIKDRPKFVRLPLENGLNLRKFLTHDVLTELF SNHFSTLVYRN
 LQIAKNSYNDALLTFVWKL VANFRGFRKEDRNGRDEMDELHDVSPITRHPLQALFI
 WAILQNKKELSKVIWEQTRGCTLAALGASKLLKTLAKVKNDINAAGESEELANEYETR
 AVELFTECYSSDEDLAEQLLVYSCEAWGGSNCLELAVEATDQHFIAQPGVQNF LSKQW
 YGEISRDTKNWKIILCLFIIPLVGCGFVSFRKKPVDKHKKLLWYVAFFTSPFVVFVSW
 NVVFI AFLLLFAYVLLMDFHVPHPPELVLYSLVFLFCDEVRQWYVNGVNYFTDLW
 NVMDTLGLFYFIAGIVFRLHSSNKSSLYSGRVI FCLDYIIFTLRLIHIFTVSRNLGPK
 IIMLQRMLIDVFFFLF FAVVMVAFGVARQGILRQNEQRWRWIFRSVIYEPYLAMFGQ
 VPSDVGTTYDFAHCTFTGNESKPLCVELDEHNLPRFP EWITIPLVCIYMLSTNILLV
 NLLVAMFGYTVGTVQENNDQVWKFRYFLVQEYCSRLNIPFPFIVFAYFYMVVKCKFK
 CCCKEKNMESSVCCFKNEDNETLAWEGVMKENYLVKINTKANDTSEEMRHRFRQLDTK
 LNDLKG LLLKEIANKIK"

Fig. 1b

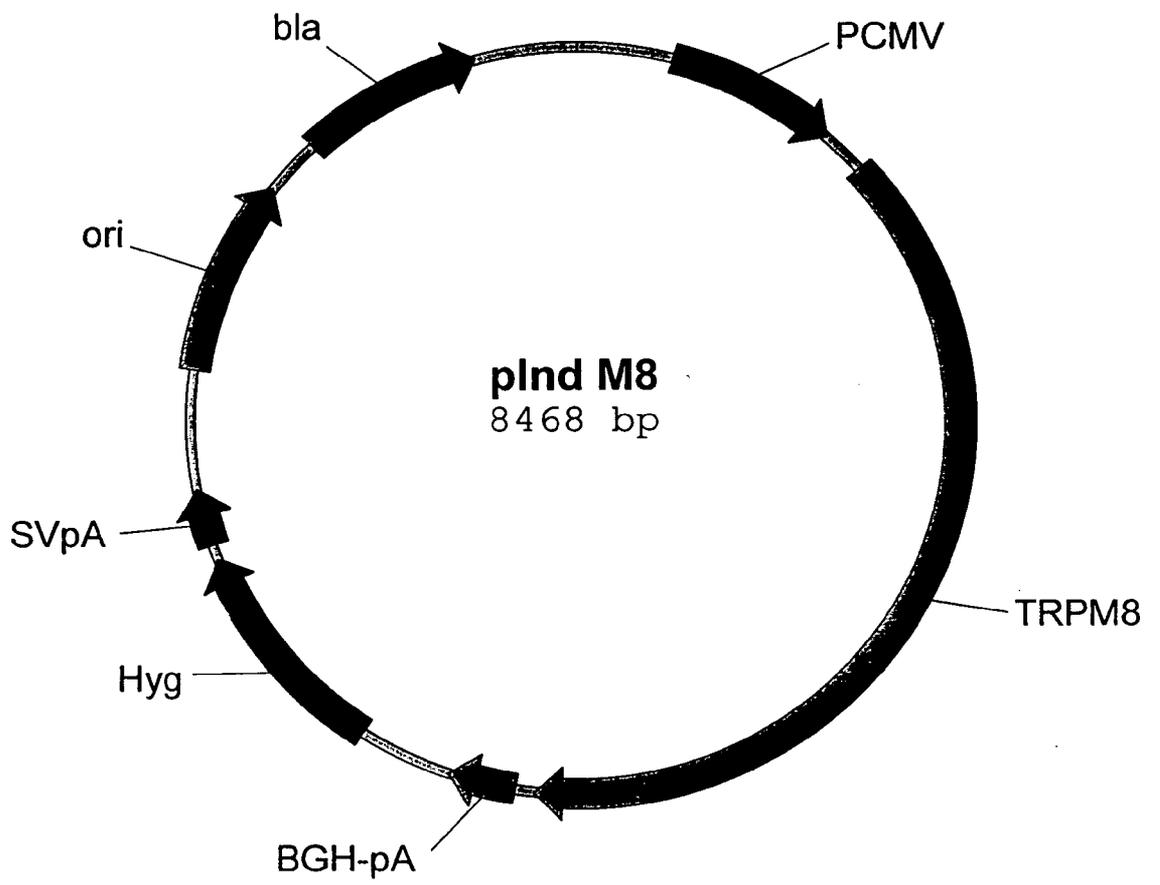


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/061019

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K31/135	A61K31/155	A61K31/357	A61K31/381	A61K31/4164
	A61K31/443	A61K31/445	A61K31/4743	A61K31/496	A61K31/506
	A61P13/02	A61P35/00	A61P29/00	A61G9/00	A61K6/00

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) A61K A61P A61N A61Q A23G

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, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/017093 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; ALONSO-ALIJA CRISTINA [DE]) 15 February 2007 (2007-02-15) examples page 1	1-3,5-15
X	WO 2004/026840 A (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application page 7, line 24 - line 25 compounds	1-3,5-15
X	WO 2008/015403 A (UNIV EDINBURGH [GB]; FLEETWOOD-WALKER SUSAN [GB]; MITCHELL RORY [GB];) 7 February 2008 (2008-02-07) page 6, paragraph 1	1-3,5-15
	-/--	

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

* Special categories of cited documents :

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

Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">27 January 2010</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">03/02/2010</p>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Büttner, Ulf</p>
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2009/061019

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/084447 A1 (WEI EDWARD T [US]) 21 April 2005 (2005-04-21) page 2, column 2 -----	1-3,5-15
X	SU 776 048 A1 (INST BISORGANICHESKOJ KHIM AN [SU]; MI G MED INST [SU]) 23 September 1983 (1983-09-23) abstract -----	6-7,13
A	WO 2005/099711 A1 (ICAGEN INC [US]; ASTELLAS PHARMA INC [JP]; WANG XIADONG [US]; SPEAR KE) 27 October 2005 (2005-10-27) table 1 -----	4-15
X,P	WO 2009/064388 A2 (LIU JUN O [US]; HU XIAOYI [US]; CHEN XIAOCHUN [US]; MA DAWEI [CN]; BHA) 22 May 2009 (2009-05-22) figure 1; compound 36 -----	4-15
A	US 2006/167263 A1 (WILDE RICHARD G [US] ET AL WILDE RICHARD G [US] ET AL) 27 July 2006 (2006-07-27) compound 53 -----	4-15

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

See additional 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
1-3 (all); 4-15 (in part)
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.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- 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 1-3 (in full); 4-15 (in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formulae (1) and (2).

2. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (3).

3. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formulae (4) and (5).

4. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formulae (6), (7) and (11).

5. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (8).

6. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (9).

7. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (10).

8. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (12).

9. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (13).

10. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (14).

11. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (15).

12. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (16).

13. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (17).

14. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (18).

15. Claims 4-15 (all in part)

Use of compounds, which modulate the TRM8 receptor, of structural formula (19).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/061019

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007017093	A	15-02-2007	NONE	
WO 2004026840	A	01-04-2004	AU 2003266321 A1 BR 0314447 A CN 1694872 A EP 1546114 A1 JP 2006512294 T RU 2334741 C2 US 2006106217 A1 US 2004067970 A1 ZA 200502122 A	08-04-2004 19-07-2005 09-11-2005 29-06-2005 13-04-2006 27-09-2008 18-05-2006 08-04-2004 31-05-2006
WO 2008015403	A	07-02-2008	AU 2007280301 A1 CA 2659148 A1 CN 101541338 A EP 2046358 A1 JP 2009544682 T KR 20090063209 A	07-02-2008 07-02-2008 23-09-2009 15-04-2009 17-12-2009 17-06-2009
US 2005084447	A1	21-04-2005	WO 2005039649 A1 US 2007053834 A1	06-05-2005 08-03-2007
SU 776048	A1	23-09-1983	NONE	
WO 2005099711	A1	27-10-2005	AU 2005232745 A1 CA 2561895 A1 EP 1742634 A1 JP 2007532669 T JP 2008247916 A US 2005267089 A1	27-10-2005 27-10-2005 17-01-2007 15-11-2007 16-10-2008 01-12-2005
WO 2009064388	A2	22-05-2009	NONE	
US 2006167263	A1	27-07-2006	US 2007203123 A1	30-08-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/061019

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/135 A61K31/155 A61K31/357 A61K31/381 A61K31/4164 A61K31/443 A61K31/445 A61K31/4743 A61K31/496 A61K31/506 A61P13/02 A61P35/00 A61P29/00 A61G9/00 A61K6/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61P A61N A61Q A23G		
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, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2007/017093 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; LAMPE THOMAS [DE]; ALONSO-ALIJA CRISTINA [DE]) 15. Februar 2007 (2007-02-15) Beispiele Seite 1	1-3,5-15
X	WO 2004/026840 A (UNILEVER PLC [GB]; UNILEVER NV [NL]; LEVER HINDUSTAN LTD [IN]) 1. April 2004 (2004-04-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Zeile 24 - Zeile 25 Verbindungen	1-3,5-15
X	WO 2008/015403 A (UNIV EDINBURGH [GB]; FLEETWOOD-WALKER SUSAN [GB]; MITCHELL RORY [GB];) 7. Februar 2008 (2008-02-07) Seite 6, Absatz 1	1-3,5-15
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 27. Januar 2010		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 03/02/2010
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Büttner, Ulf

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2005/084447 A1 (WEI EDWARD T [US]) 21. April 2005 (2005-04-21) Seite 2, Spalte 2 -----	1-3,5-15
X	SU 776 048 A1 (INST BISORGANICHESKOJ KHIM AN [SU]; MI G MED INST [SU]) 23. September 1983 (1983-09-23) Zusammenfassung -----	6-7,13
A	WO 2005/099711 A1 (ICAGEN INC [US]; ASTELLAS PHARMA INC [JP]; WANG XIADONG [US]; SPEAR KE) 27. Oktober 2005 (2005-10-27) Tabelle 1 -----	4-15
X,P	WO 2009/064388 A2 (LIU JUN O [US]; HU XIAOYI [US]; CHEN XIAOCHUN [US]; MA DAWEI [CN]; BHA) 22. Mai 2009 (2009-05-22) Abbildung 1; Verbindung 36 -----	4-15
A	US 2006/167263 A1 (WILDE RICHARD G [US] ET AL WILDE RICHARD G [US] ET AL) 27. Juli 2006 (2006-07-27) Verbindung 53 -----	4-15

Feld Nr. 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 internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese 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 Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese 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 zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren 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.
1-3(vollständig); 4-15(teilweise)

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen 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: 1-3(vollständig); 4-15(teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformeln 1 und 2

2. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 3

3. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformeln 4 und 5

4. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformeln 6, 7 und 11

5. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 8

6. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 9

7. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 10

8. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 12

9. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

der Strukturformel 13

10. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 14

11. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 15

12. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 16

13. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 17

14. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 18

15. Ansprüche: 4-15(alle teilweise)

Verwendung von Verbindungen, die TRM8-Rezeptor modulieren
der Strukturformel 19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/061019

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2007017093	A	15-02-2007	KEINE
WO 2004026840	A	01-04-2004	AU 2003266321 A1 08-04-2004 BR 0314447 A 19-07-2005 CN 1694872 A 09-11-2005 EP 1546114 A1 29-06-2005 JP 2006512294 T 13-04-2006 RU 2334741 C2 27-09-2008 US 2006106217 A1 18-05-2006 US 2004067970 A1 08-04-2004 ZA 200502122 A 31-05-2006
WO 2008015403	A	07-02-2008	AU 2007280301 A1 07-02-2008 CA 2659148 A1 07-02-2008 CN 101541338 A 23-09-2009 EP 2046358 A1 15-04-2009 JP 2009544682 T 17-12-2009 KR 20090063209 A 17-06-2009
US 2005084447	A1	21-04-2005	WO 2005039649 A1 06-05-2005 US 2007053834 A1 08-03-2007
SU 776048	A1	23-09-1983	KEINE
WO 2005099711	A1	27-10-2005	AU 2005232745 A1 27-10-2005 CA 2561895 A1 27-10-2005 EP 1742634 A1 17-01-2007 JP 2007532669 T 15-11-2007 JP 2008247916 A 16-10-2008 US 2005267089 A1 01-12-2005
WO 2009064388	A2	22-05-2009	KEINE
US 2006167263	A1	27-07-2006	US 2007203123 A1 30-08-2007