

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Februar 2009 (19.02.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/021945 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 205/04 (2006.01) C07C 311/29 (2006.01)
C07D 207/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/060563

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. August 2008 (12.08.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

PCT/EP2007/058408
14. August 2007 (14.08.2007) EP
PCT/EP2008/052157
21. Februar 2008 (21.02.2008) EP
08102044.8 26. Februar 2008 (26.02.2008) EP

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

(72) Erfinder; und

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

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

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

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

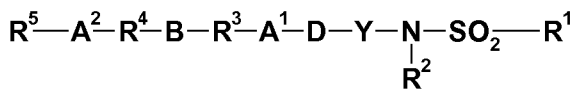
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,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

Veröffentlicht:

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

(54) Title: NEW COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: ARYLSULFONAMIDE MIT ANALGETISCHER WIRKUNG



(I)

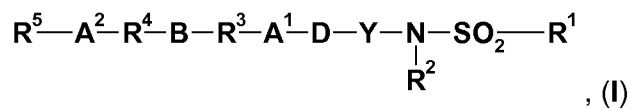
physiologically tolerated salts with organic or inorganic acids or bases thereof, having valuable properties, the production thereof, the pharmaceuticals comprising the pharmacological effective compounds and the production and the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der A¹, A², B, D, Y, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ wie in der Beschreibung erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung und deren Verwendung.

WO 2009/021945 A1

ARYLSULFONAMIDE MIT ANALGETISCHER WIRKUNG

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I



- 5 in der A^1 , A^2 , B , D , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 wie nachstehend erwähnt definiert sind, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen, deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Herstellung
- 10 und deren Verwendung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten in einer ersten Ausführungsform

15

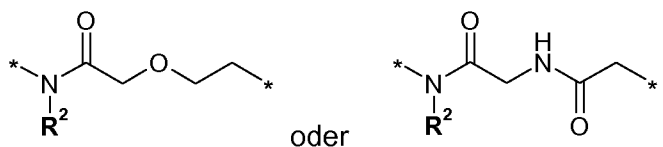
A^1 $\text{—CH}_2\text{—}$ oder eine Bindung,

A^2 eine Bindung,

20

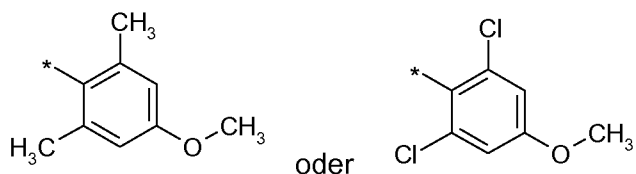
B —O— ,

D—Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



25

R^1 eine Gruppe ausgewählt aus



- R²** H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,
- 5 **R³** eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann,
- R^{3.1}** -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br, I,
- 10 **R⁴** C₁₋₄-Alkylen,
- R⁵** H₂N-, C₁₋₄-Alkyl-NH-, (C₃₋₆-Cycloalkyl)-NH-, (C₁₋₄-Alkyl)₂N-, (C₁₋₄-Alkyl)(C₃₋₆-Cycloalkyl)N- oder einen durch **R^{5.1}** einfach oder zweifach substituierten 4- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, wobei die
- 15 **R^{5.1}** Reste **R^{5.1}** jeweils gleich oder verschieden sein können und
- R^{5.1}** H, F, Cl, Br, I, C₁₋₃-Alkyl-, HO-, C₁₋₃-Alkyl-O-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N- oder C₁₋₃-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-O-,
- 20 deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

25 Eine zweite Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie voranstehend unter der ersten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

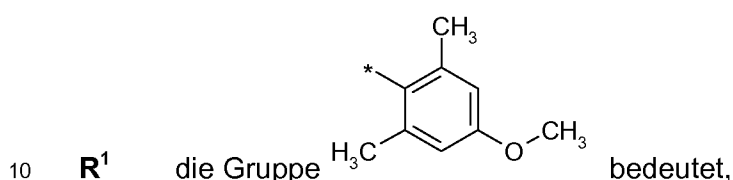
- R³** eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe, die durch einen, zwei oder drei Reste **R^{3.1}** substituiert sein kann, und
- 30 **R^{3.1}** -CH₃, -C₂H₅, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, -OH, F, Cl, Br oder I bedeutet,

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

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

5

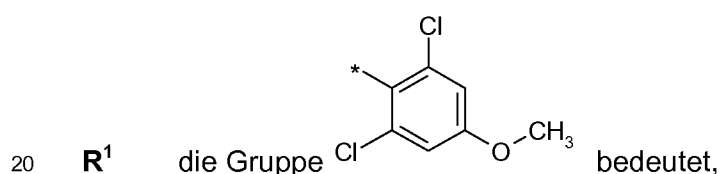
Eine dritte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R²**, **R³**, **R⁴** und **R⁵** wie voranstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und



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

15

Eine vierte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R²**, **R³**, **R⁴** und **R⁵** wie voranstehend unter der ersten oder zweiten Ausführungsform erwähnt definiert sind und



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

25

Eine fünfte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R³** und **R⁵** wie

voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten oder vierten Ausführungsform erwähnt definiert sind und

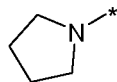
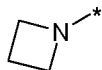
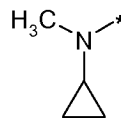
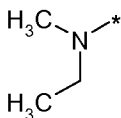
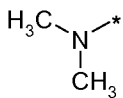
R⁴ -CH₂-CH₂- bedeutet,

5

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

- 10 Eine sechste Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in den Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R³** und **R⁴** wie voranstehend unter der ersten, zweiten, dritten, vierten oder fünften Ausführungsform erwähnt definiert sind und

- 15 **R⁵** eine Gruppe ausgewählt aus



bedeutet,

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

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

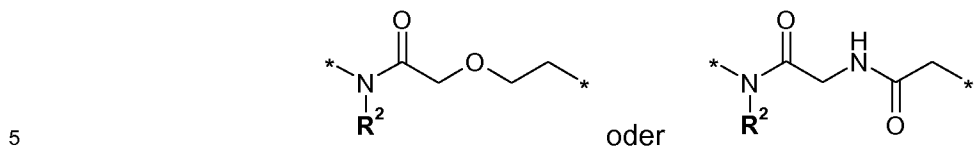
25

A¹ -CH₂- oder eine Bindung,

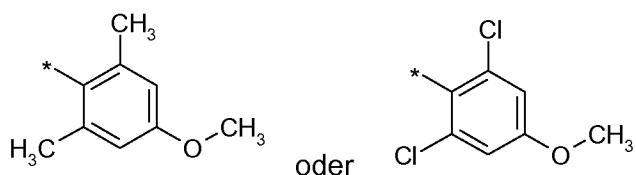
A² eine Bindung,

B -O-,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



R¹ eine Gruppe ausgewählt aus

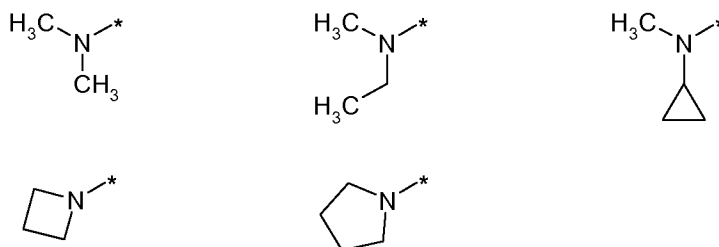


10 **R²** H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

15 **R³** eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe,

R⁴ -CH₂-CH₂- und

R⁵ eine Gruppe ausgewählt aus



20 bedeutet,

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

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

Beispiel	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	

Beispiel	Struktur
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	
(12)	
(13)	
(14)	

Beispiel	Struktur
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	
(20)	
(21)	
(22)	

Beispiel	Struktur
(23)	

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

5

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

Beispiel	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	

Beispiel	Struktur
(5)	
(6)	
(7)	

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

5

VERWENDETE BEGRIFFE UND DEFINITIONEN

Soweit nicht anders angegeben, sind alle Substituenten voneinander unabhängig. Sollten an einer Gruppe z.B. mehrere C₁₋₆-Alkylgruppen als Substituenten sein, so könnte im Fall von drei Substituenten C₁₋₆-Alkyl unabhängig voneinander einmal Methyl, einmal *n*-Propyl und einmal *tert*-Butyl bedeuten.

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

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

beispielsweise ein, zwei, drei, vier oder fünf Wasserstoffatome, durch Deuterium ausgetauscht sind.

Unter dem Begriff " C_{1-3} -Alkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff " C_{1-4} -Alkyl" verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *iso*-Propyl, *n*-Butyl, *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Gruppen auch die Abkürzungen Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu etc. verwendet. Sofern nicht anders beschrieben, umfaßt die Definitionen Propyl und Butyl alle denkbaren isomeren Formen der jeweiligen Reste. So umfaßt beispielsweise Propyl *n*-Propyl und *iso*-Propyl, Butyl umfaßt *iso*-Butyl, *sec*-Butyl und *tert*-Butyl etc..

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

Unter dem Begriff " C_{1-4} -Alkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff " C_{2-4} -Alkylen" verzweigte und unverzweigte Alkylengruppen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Methylen, Ethylen, Ethan-1,1-diyl, Propylen, Propan-2,2-diyl, 1-Methylethylen, Butylen, 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen. Sofern nicht anders beschrieben, umfassen die Definitionen Propylen und Butylen alle denkbaren isomeren Formen der gleichen Kohlenstoffanzahl. So umfaßt beispielsweise Propylen auch 1-Methylethylen und Butylen umfaßt 1-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, 1,2-Dimethylethylen.

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

Unter dem Begriff " C_{3-5} -Cycloalkyl" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und unter dem Begriff " C_{3-6} -Cycloalkyl" cyclische Alkylgruppen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden. Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylgruppen

substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Unter dem Begriff "C₄₋₆-Cycloalkylen" (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind)

- 5 werden cyclische Alkylengruppen mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden.

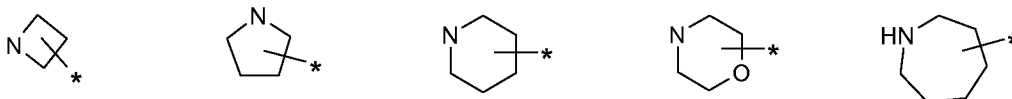
Beispielsweise werden hierfür genannt: Cyclobutylen, Cyclopentylen oder Cyclohexylen.

Soweit nicht anders beschrieben, können die cyclischen Alkylengruppen substituiert sein mit einem oder mehreren Resten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Ethyl, *iso*-Propyl, *tert*-Butyl, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom und Jod.

- 10 Eine C₄- oder eine C₅-Cycloalkylengruppe kann in 1,2-Stellung oder in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft sein, vorzugsweise in 1,3-Stellung. Eine C₆-Cycloalkylengruppe kann in 1,2-Stellung, in 1,3-Stellung oder in 1,4-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft sein, vorzugsweise in 1,3-Stellung.

- 15 Unter dem Begriff "gesättigte heterocyclische Ringe" werden vier-, fünf-, sechs- oder siebengliedrige heterocyclische Ringe verstanden, die ein oder zwei Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff enthalten können. Dabei kann der Ring über ein Kohlenstoffatom oder über ein Stickstoffatom mit dem Molekül verknüpft sein. Als Beispiele werden genannt:

20



Verbindungen der allgemeinen Formel I können, sofern sie geeignete basische Funktionen enthalten, beispielsweise Aminogruppen, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder

25 organischen Säuren übergeführt werden. Als anorganische Säuren kommen hierfür beispielsweise Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure in Frage, als organische Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Mandelsäure, Milchsäure,

30 Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Weiterhin können gegebenenfalls im Molekül vorhandene tertiäre Aminogruppen quarternisiert werden. Zur Umsetzung werden dabei

Alkylhalogenide eingesetzt. Erfindungsgemäß bevorzugt wird für die Quartenisierung Methylodid verwendet.

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

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

Die Anmeldung umfasst jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder
deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den
Verbindungen der allgemeinen Formel I vorhanden ist, sowie die einzelnen optisch
20 aktiven Enantiomeren, aus denen sich die erwähnten Racemate zusammensetzen.

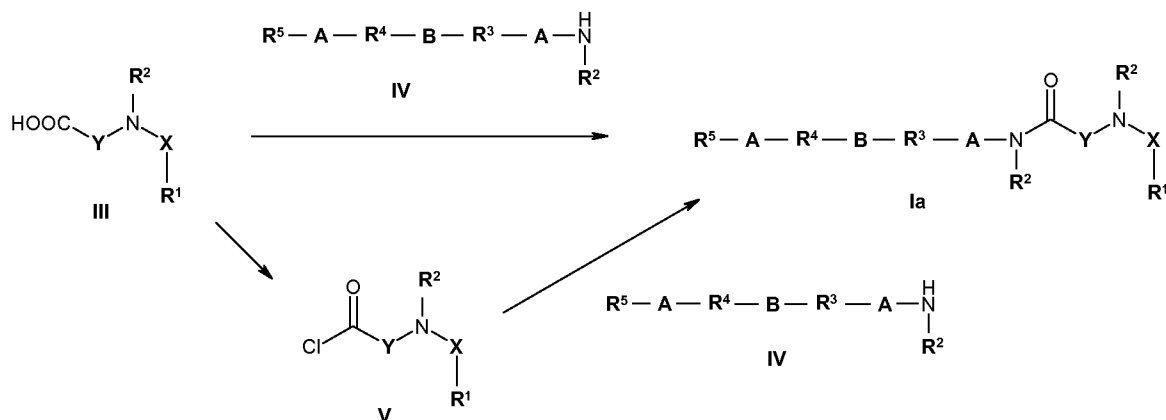
Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen gegebenenfalls in Form der
einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate,
in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säure-
25 additionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säure-
additionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasser-
stoffsäure - oder organische Säuren - wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol- oder
Methansulfonsäure.

30

HERSTELLVERFAHREN

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

Schema 1



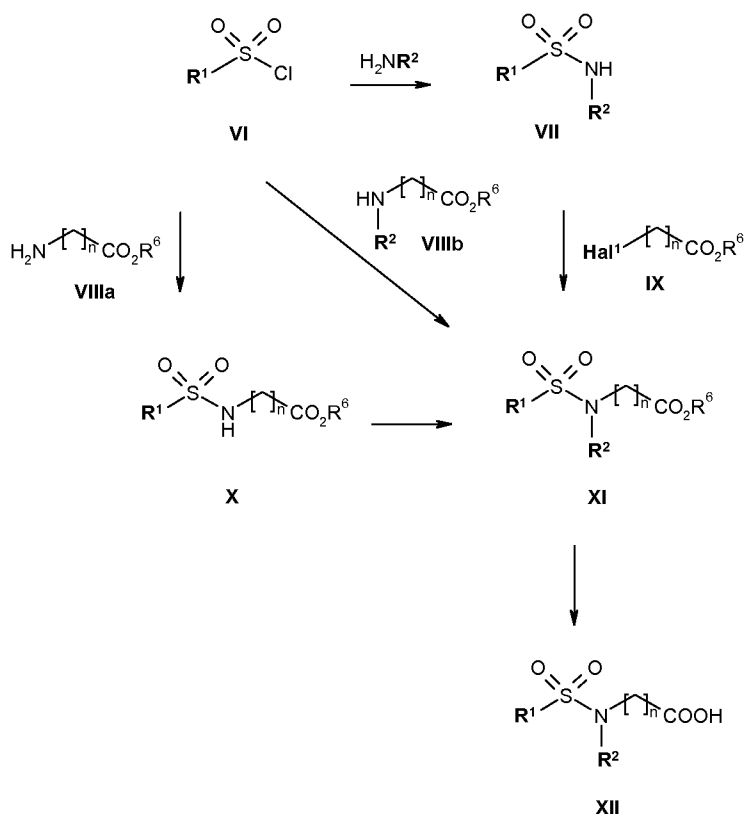
Die in Schema 1 dargestellte Verknüpfung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel III, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, mit Aminen der allgemeinen Formel IV, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, unter Bildung von Carbonsäureamiden der allgemeinen Formel Ia, in der alle Reste wie voranstehend erwähnt definiert sind, kann mit herkömmlichen Methoden zur Amidbildung durchgeführt werden.

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

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

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

Schema 2



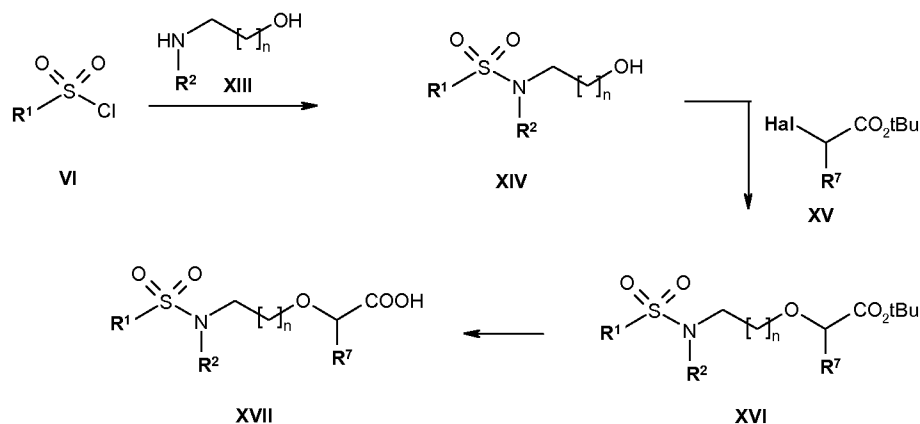
Die Sulfonsäurechloride der allgemeinen Formel **VI**, in der R^1 wie voranstehend erwähnt definiert ist, sind entweder literaturbekannt oder käuflich erwerbbar. Sie werden nach Standard-Reaktionsbedingungen mit einem Amin der allgemeinen Formeln $\text{H}_2\text{N-R}^2$, **VIIIa** oder **VIIIb** zu Sulfonsäureamiden der allgemeinen Formeln **VII**, **X** oder **XI** umgesetzt,

wobei R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind und n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 einen C_{1-6} -Alkylrest bedeuten. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, DIPEA oder Pyridin und einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 0°C bis 100°C mit
 5 einer typischen Reaktionsdauer von einer bis 24 Stunden.

Die Umsetzung der Sulfonsäureamide der allgemeinen Formel **VII** mit einem Halogenid der allgemeinen Formel **IX**, in der Hal^1 Chlor oder Brom bedeutet, erfolgt nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise mit Hilfe einer Base wie Kalium- oder Natriumcarbonat
 10 in Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran bei 0°C bis 100°C .

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

Schema 3



20

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

Die Alkylierung der Hydroxylfunktion der Sulfonsäureamide der allgemeinen Formel **XIV**,
 25 in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind mit der Maßgabe, dass R^2 kein Wasserstoffatom darstellt, und n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 eine C_{1-3} -Alkylgruppe

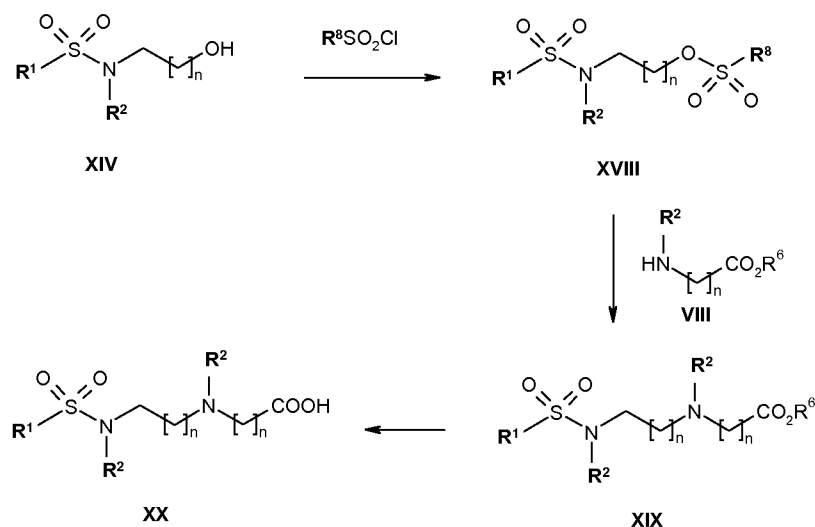
bedeutet, wird unter literaturbekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt, beispielsweise unter 2-Phasen-Bedingungen mit Hilfe eines Phasentransfer-Katalysators in Gegenwart einer starken anorganischen Base wie Natronlauge oder Kalilauge und in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol bei 0°C bis 100°C.

5

Die Spaltung des tert-Butylesters der allgemeinen Formel **XVI**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind, **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkylgruppe und **R⁷** ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, erfolgt nach literaturbekannten Verfahren (siehe z.B. Philip J. Kociński, Protecting Groups, 3rd Edition, 2005, Georg Thieme Verlag).

10

Schema 4



15

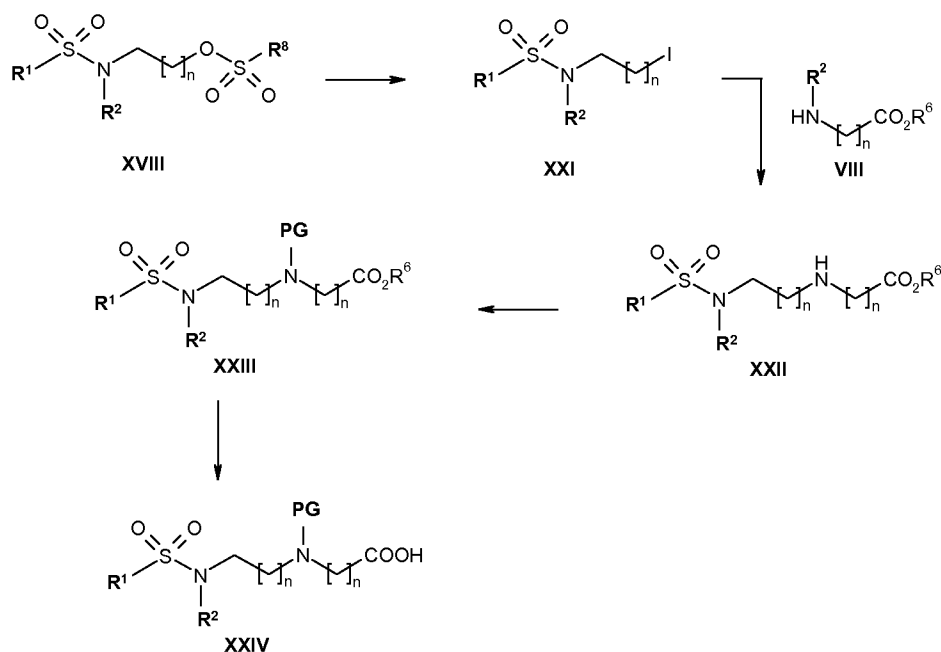
Die Sulfonierung der Hydroxylfunktion einer Verbindung der allgemeinen Formel **XIV**, in der **R¹** und **R²** wie voranstehend erwähnt definiert sind mit der Maßgabe, dass **R²** kein Wasserstoffatom darstellt, und **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, mit einem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

20

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

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

Schema 5



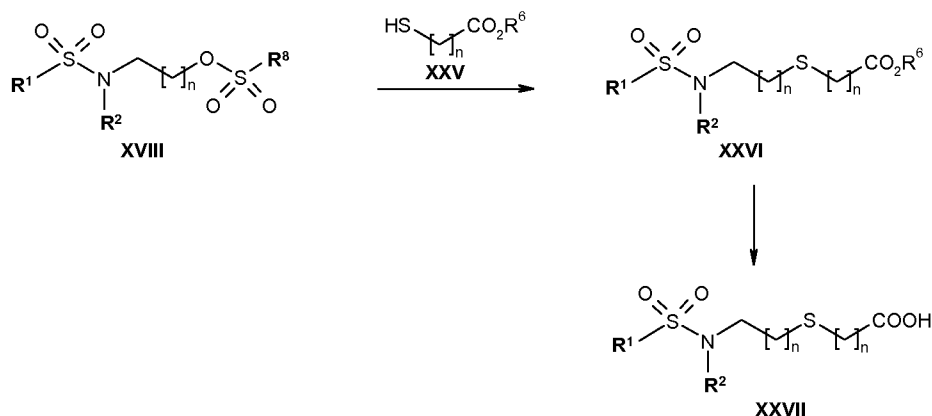
Die Finkelstein-Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel **XVIII**, in der **R¹** und **R²** wie eingangs erwähnt definiert sind, **n** eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und **R⁶** eine C₁₋₃-Alkylgruppe und **R⁸** eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine ggf. durch C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,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

Die anschließende Alkylierung des Glycinesters wird wie unter Schema 4 beschrieben durchgeführt ($R^2 \neq H$).

- 5 Die Aminofunktion in den Verbindungen der allgemeinen Formel **XXIII** wird durch eine konventionelle Schutzgruppe **PG** nach bekannten Verfahren geschützt. Die ausgewählte Schutzgruppe ist eine, die unter nicht-hydrogenolytischen Bedingungen abgespalten werden kann. Eine bevorzugte Schutzgruppe ist die Boc-Gruppe. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G. M. Wuts, 10 Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kociński, Protecting Groups, 3rd Edition, 2005, Georg Thieme Verlag.

- Die Spaltung der Carbonsäureester der allgemeinen Formel **XXIII** zu Carbonsäuren der 15 allgemeinen Formel **XXIV** erfolgt wie unter Schema 2 beschrieben.

Schema 6

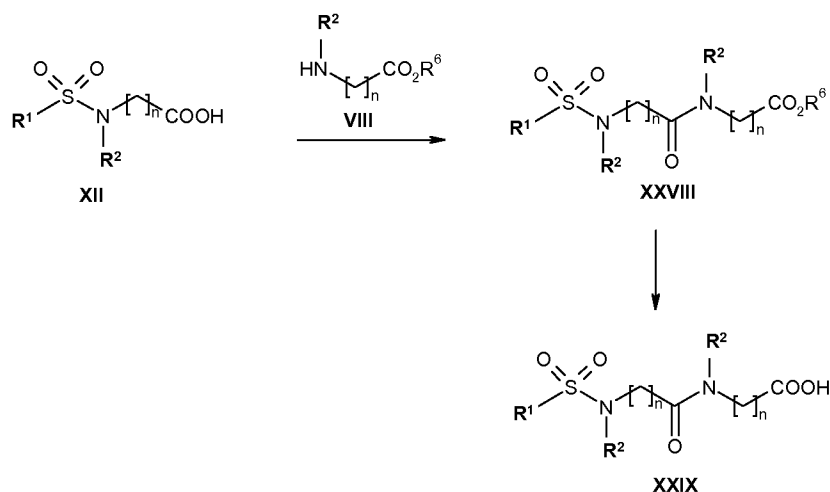


- Die Alkylierung eines Thiols der allgemeinen Formel **XXV**, in der n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 20 und R^6 eine C₁₋₆-Alkylgruppe bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XXVI**, in der R^1 und R^2 wie voranstehend erwähnt definiert sind, n eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 und R^6 eine C₁₋₆-Alkylgruppe bedeuten, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol, Chlorbenzol, DMF, DMSO, Dichlormethan, Acetonitril oder Pyridin, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C und zweckmäßigerweise in Gegenwart von 25 Basen wie Pyridin, Triethylamin, DIPEA, Kaliumcarbonat, Kalium-tert-butylat oder Natriummethanolat durchgeführt, wobei das Alkylsulfonat als Abgangsgruppe dient.

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

5

Schema 7



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

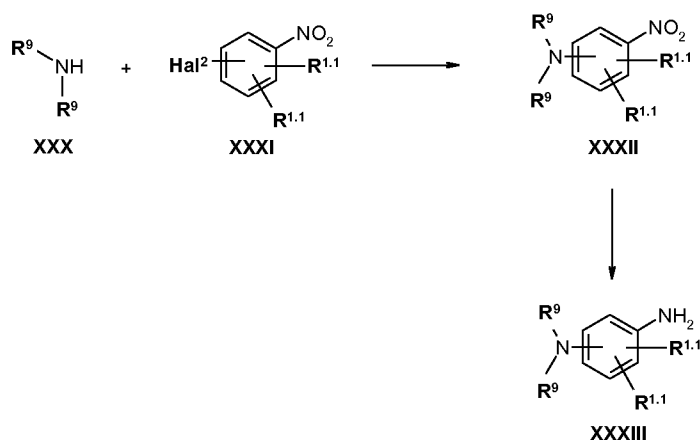
15

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

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Amine der allgemeinen Formel **IV** sind entweder käuflich erwerbbar, oder man erhält sie nach an sich literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch die in Schema 8 bis 12 dargestellten Synthesewege, wobei $R^{1,1}$ wie voranstehend erwähnt definiert ist, Hal^1 ein Chlor- oder Bromatom und Hal^2 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest R^9 bedeuten.

25

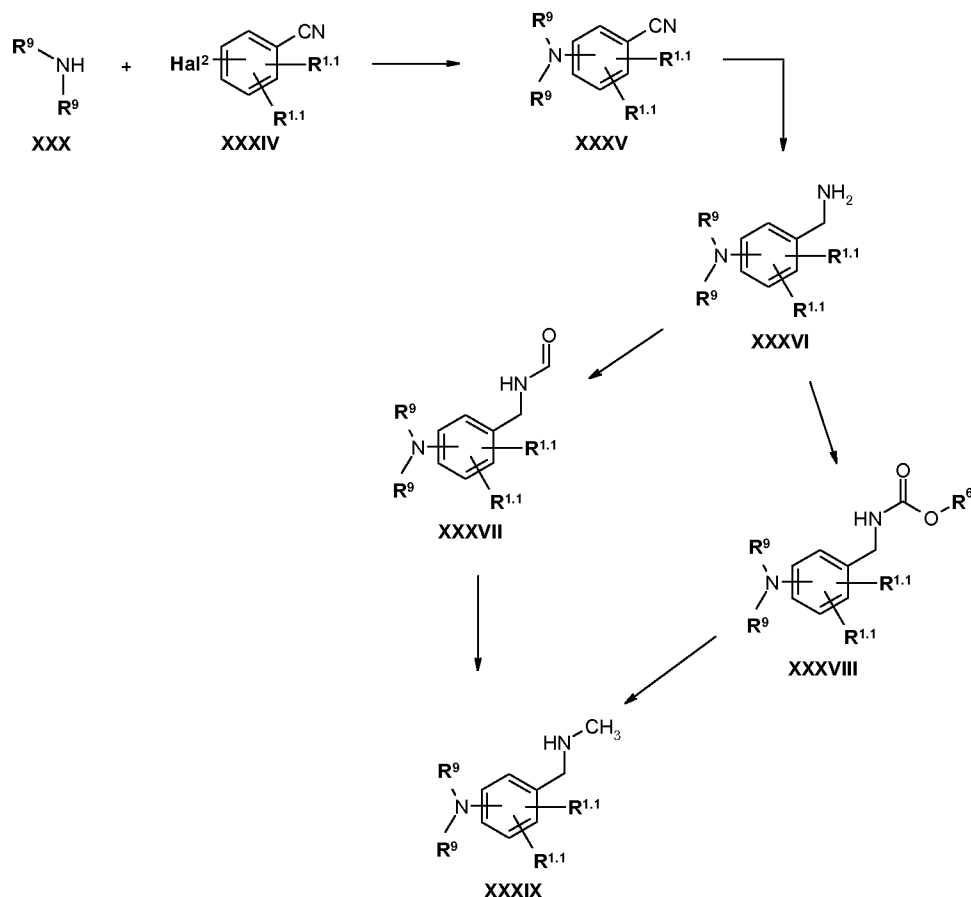
Schema 8



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

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

Schema 9



Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formeln **XXX**, in der **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel **XXXIV**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **Hal²** ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest **R⁹** bedeutet, zu Verbindungen mit der allgemeinen Formel **XXXV**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, wird wie unter Schema 8 beschrieben durchgeführt.

Die Reduktion eines Nitrils der allgemeinen Formel **XXXV** zu einem Amin der allgemeinen Formel **XXXVI**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, kann unter Standard-Bedingungen der katalytischen Hydrogenolyse mit einem Katalysator wie beispielsweise Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie ammoniakalischem Methanol oder Ethanol oder mit einem Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart von Aluminiumchlorid, durchgeführt werden.

Die Formylierung eines Amins der allgemeinen Formel **XXXVI** zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **XXXVII**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, erfolgt zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, beispielsweise bei Temperaturen von 40°C bis 70°C und in Gegenwart

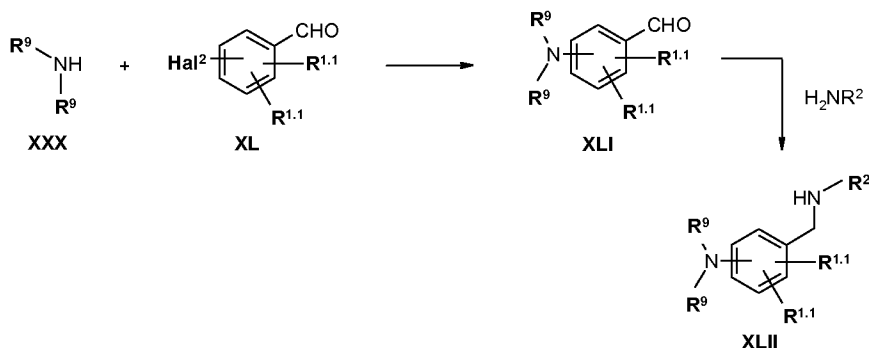
5 von Essigsäureanhydrid und Ameisensäure.

Die Carbamatbildung zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XXXVIII**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist, **R⁶** eine C₁₋₆-Alkyl- und **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, wird nach bekannten Verfahren durchgeführt, beispielsweise mit einem

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

Die Reduktion des Formyls bzw. des Carbamates zu Verbindungen der allgemeinen Formel **XXXIX**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, erfolgt unter Standard-Reaktionsbedingungen, vorzugsweise mit einem Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid und in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von 50°C bis 100°C.

Schema 10



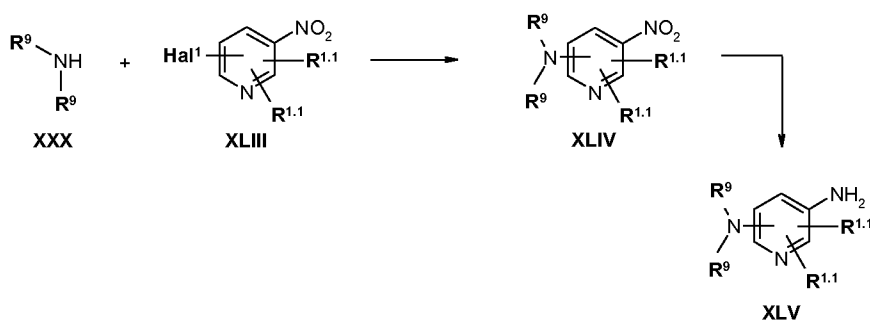
20

Der Halogen-Stickstoff-Austausch in Verbindungen der allgemeinen Formeln **XXX**, in der **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, und **XL**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend erwähnt definiert ist und **Hal²** ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einen Rest **R⁹** bedeutet, zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel **XLI**, in der **R^{1.1}** wie voranstehend

25 erwähnt definiert ist und **R⁹** eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeutet, wird wie unter Schema 8 beschrieben durchgeführt.

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

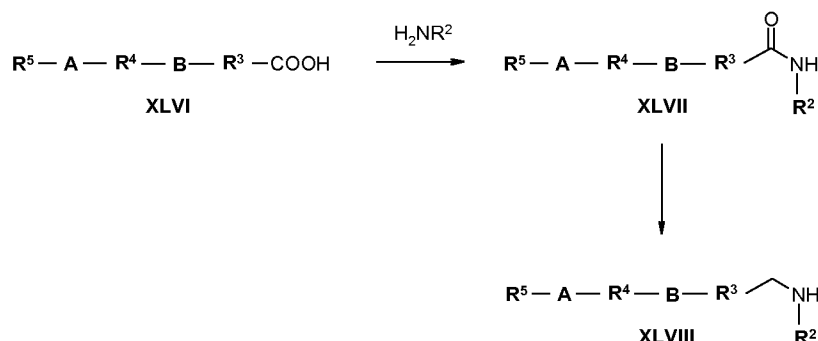
Schema 11



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

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

Schema 12



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

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

Methodenbeschreibung zur hBK1-Rezeptorbindung

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

Nach dem Auftauen werden 200 µl des Homogenats (50 bis 100 µg Protein/Assay) für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 0.5 bis 1.0 nM Kallidin (DesArg¹⁰,Leu⁹), [3,4-Prolyl-3,4,3H(N)] und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 250 µl inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch GF/B-Glasfaserfilter, die mit Polyethyleneimine (0.3%) vorbehandelt wurden, beendet. Die an das Protein gebundene Radioaktivität wird mit einem TopCount NXT gemessen. Als nichtspezifische

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

Um zu zeigen, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit unterschiedlichen Strukturelementen gute bis sehr gute Bradykinin-B1-Rezeptor antagonistische Aktivitäten zeigen, werden in der folgenden Tabelle die K_i -Werte angegeben, die gemäß dem
10 voranstehenden Versuchsprotokoll erhalten wurden. Dazu wird angemerkt, dass die Verbindungen im Hinblick auf ihre unterschiedlichen strukturellen Elemente ausgewählt wurden und nicht um spezifische Verbindungen hervorzuheben:

Beispiel	K_i [nM]
(1)	53.6
(2)	15

15

INDIKATIONEN

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Krankheiten und Krankheitssymptomen, die wenigstens teilweise durch die Stimulierung von Bradykinin-
20 B1-Rezeptoren hervorgerufen werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung eignen sich die Substanzen zur Behandlung (a) von **akuten Schmerzen** wie z.B. Zahnschmerzen, peri- und postoperativen Schmerzen, traumatischen Schmerzen, Muskelschmerzen, Verbrennungsschmerzen, Schmerzen bei Sonnenbrand, Trigeminusneuralgie, Schmerzen bei Koliken, sowie bei
25 Spasmen des Magen-Darm-Trakts oder des Uterus;

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

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

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

Weiterhin eignen sich die Verbindungen zur Behandlung

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

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

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

30

KOMBINATIONEN

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

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

Für eine Kombinationstherapie kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen in Frage:

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

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

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

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

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

Lokalanästhetika wie z.B. Ambroxol, Lidocain.

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

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

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

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

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

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

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

GABA Modulatoren wie z.B. Lacosamid.

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

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

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

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

5

EXPERIMENTELLER TEIL

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

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

In den Versuchsbeschreibungen werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
20 DC	Dünnschichtchromatogramm
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
25 HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat
tert	tertiär
TBTU	2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat
THF	Tetrahydrofuran

30 Folgende analytische HPLC-Methoden wurden verwendet:

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

Fließmittel B: Acetonitril / 0.1 % Ameisensäure

Gradient:

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

5 Methode 2: Säule: Interchim Strategy C18, 5 μ M, 4.6 x 50 mm
 Detektion: 220 – 320 nm
 Fließmittel A: Wasser / 0.1 % TFA
 Fließmittel B: Acetonitril
 Gradient:

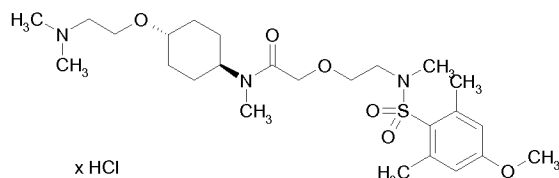
Zeit in min	%A	%B	Flussrate in mL/min
0.0	95.0	5.0	3.0
0.3	95.0	5.0	3.0
2.0	2.0	98.0	3.0
2.4	2.0	98.0	3.0
2.45	95.0	5.0	3.0
2.8	95.0	5.0	3.0

10 Die folgende HPLC-Methode wurde zur präparativen Enantiomerentrennung verwendet:

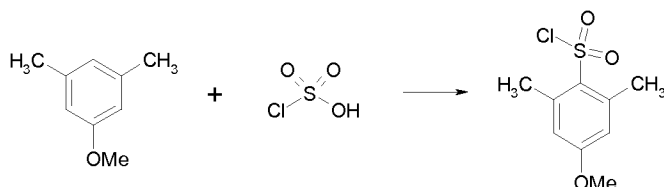
Methode 3: Säule: Daicel OJ-H, 250 x 4.6 mm, 5 μ m
 Detektion: 230 – 360 nm
 Fließmittel: *n*-Hexan + 0.2 % Diethylamin / Ethanol = 70:30
 Flußrate: 12 ml/min
 15 Gradient: isokratisch

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

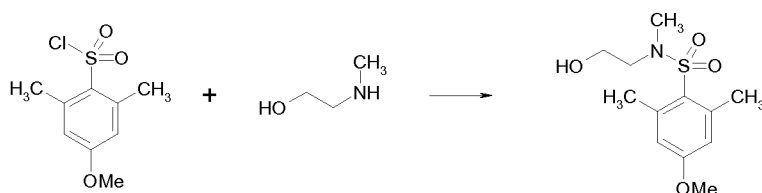


1a)



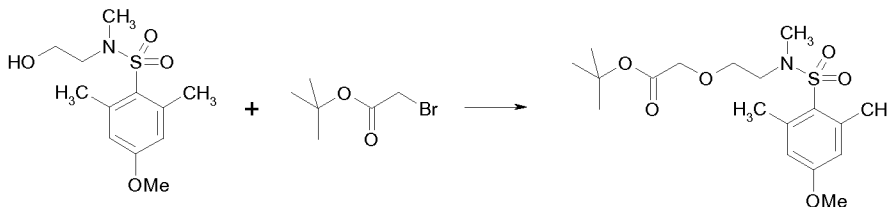
- 5 Eine Mischung aus 2.0 g (14.69 mmol) 3,5-Dimethylanisol und 20 ml Dichlormethan wurde unter Eisbadkühlung mit 5.85 ml (88.0 mmol) Chlorsulfonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde danach 20 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 50 ml Eiswasser gegossen. Man extrahierte mit 100 ml Dichlormethan. Die organischen Extrakte wurden mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung
- 10 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.
 $C_9H_{11}ClO_3S$ (234.70)
 $[M+H]^+ = 234/236$
 DC: Kieselgel, Petrolether / Ethylacetat 9:1, Rf-Wert = 0.46

15 1b)



- 1.69 g (21.1 mmol) N-Methylaminoethanol (BASF) und 6.68 ml (47.9 mmol) Triethylamin wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0°C wurden 4.50 g (19.2 mmol) Produkt aus 1a, gelöst in 50 ml Dichlormethan, zugetropft. Man entfernte die Kühlung und rührte 1.5
- 20 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 1N Salzsäure und 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockene eingengt.
 $C_{12}H_{19}NO_4S$ (273.35)
 $[M+H]^+ = 274$
- 25 DC: Kieselgel, Dichlormethan / Ethanol 19:1, Rf-Wert = 0.43

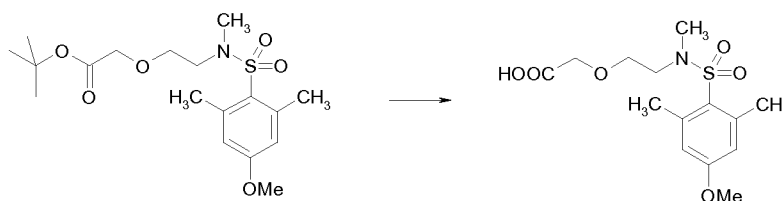
1c)



Eine Mischung aus 5.15 g (18.8 mmol) Produkt aus 1b), 1.75 g (6.60 mmol) Tetrabutyl-
 ammoniumchlorid (Fluka) und 80 ml Toluol wurde bei 0°C zuerst mit 100 ml 35%iger
 Natronlauge, dann mit 4.18 ml (28.3 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester in 20 ml Toluol
 versetzt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 1.5 Stunden bei Raumtemperatur
 gerührt, dann mit Diethylether verdünnt. Nach der Phasentrennung wurde die organische
 Phase viermal mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im
 Vakuum bis zur Trockene eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulen-
 chromatographie über Kieselgel (Elutionsmittel: Petrolether / Ethylacetat 4:1) gereinigt.
 $C_{18}H_{29}NO_6S$ (387.49)

[M+H]⁺ = 388DC: Kieselgel, Petrolether / Ethylacetat 7:3, R_f-Wert = 0.59

1d)

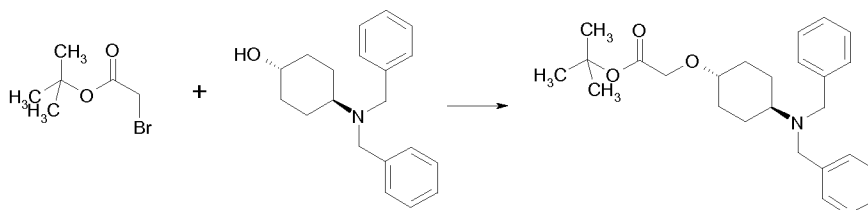


Eine Mischung aus 6.80 g (17.6 mmol) Produkt aus 1c), 8 ml TFA und 100 ml Dichlor-
 methan wurde 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde
 danach im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Man versetzte den Rückstand mit 1N
 Natronlauge und extrahierte zweimal mit Ethylacetat (die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

 $C_{14}H_{21}NO_6S$ (331.29)[M+H]⁺ = 332

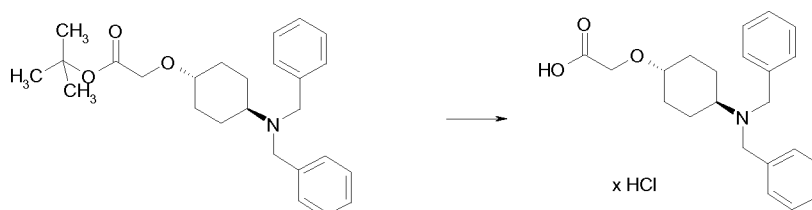
HPLC: Retentionszeit = 3.4 min

1e)



- 100 g (338 mmol) trans-4-Dibenzylamino-cyclohexanol [Tetrahedron Lett. 36 (1995) 1709] wurden in 1 l Toluol gelöst und mit 4.2 g (10 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 92 ml (508 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester versetzt. Unter kräftigem Rühren wurden 330 ml 50%ige Natronlauge zugetropft. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert (Cyclohexan / Ethylacetat = 4:1) und anschließend aus Petrolether umkristallisiert.
- $C_{26}H_{35}NO_3$ (409.56)
Schmelzpunkt: 86°C
- [M+H]⁺ = 410
- DC: Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 4:1, R_f-Wert = 0.58

1f)



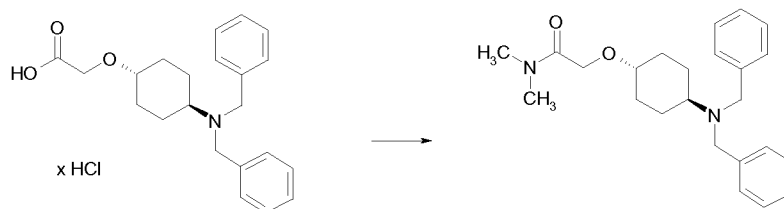
20

- 2.0 g (4.88 mmol) Produkt 1e) wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührte 1 Stunde bei Raumtemperatur und entfernte anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 5 ml Dioxan gelöst und unter Rühren mit 2 ml 4N salzsaurem Dioxan versetzt. Unter Kühlung wurden 80 ml Ether zugegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt und im Exsikkator getrocknet.
- $C_{22}H_{27}NO_3 \times HCl$ (389.92)

25

[M+H]⁺ = 354

1g)



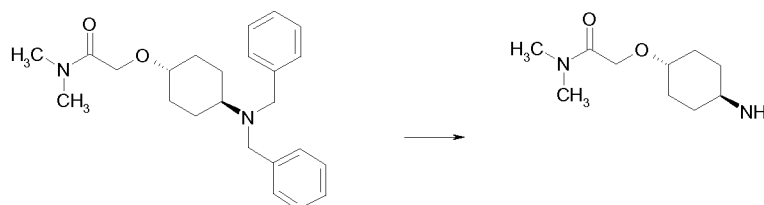
- 5 700 mg (1.80 mmol) Produkt 1f) und 0.3 ml (2.15 mmol) Triethylamin wurden in 7 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 320 mg (1.98 mmol) CDI versetzt. Man rührte 15 Minuten bei Raumtemperatur und gab anschließend 1.80 ml (3.60 mmol) 2M Dimethylaminlösung in THF zu. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und mit 0.5M Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

C₂₄H₃₂N₂O₂ (380.52)

[M+H]⁺ = 381

15

1h)



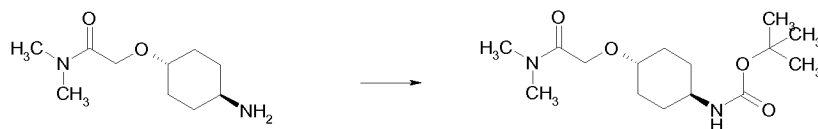
- 215 mg (0.56 mmol) Rohprodukt 1g) wurden in 10 ml Methanol gelöst und über 50 mg Palladiumhydroxyd-Katalysator bei einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

C₁₀H₂₀N₂O₂ (200.28)

[M+H]⁺ = 201

25

1i)



105 mg (0.53 mmol) Rohprodukt 1h) und 88 µl (0.63 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 55 µl (0.58 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Man rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit 20 ml

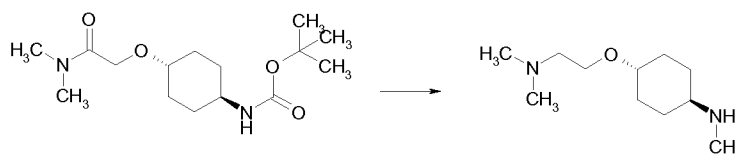
5 Dichlormethan verdünnt und mit 0. M Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_{13}H_{24}N_2O_4$ (272.34)

$[M+H]^+ = 273$

10

1j)



5 ml (10 mmol) einer 2M Lithiumaluminiumhydridlösung in THF wurden zum Rückfluss erhitzt und mit einer Lösung von 105 mg (0.39 mmol) Rohprodukt 1i) in 3 ml THF versetzt. Man erhitzte 1 Stunden zum Rückfluss. Anschließend gab man unter Kühlung 5 ml

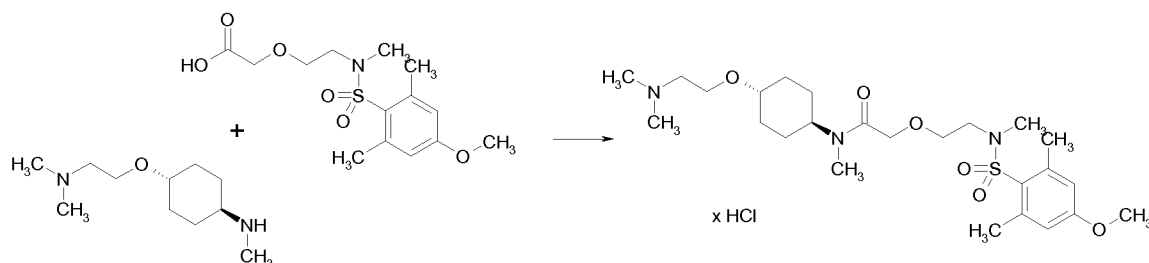
15 Wasser und 1 ml 2N Natronlauge zu. Die Reaktionslösung wurde über Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$C_{11}H_{24}N_2O$ (200.32)

$[M+H]^+ = 201$

20

1k)



106 mg (0.32 mmol) Produkt 1d), 67 µl (0.48 mmol) Triethylamin und 123 mg (0.38 mmol) TBTU wurden in 5 ml DMF gelöst. Nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurden

25 80 mg (0.4 mmol) Produkt 1j) zugegeben. Man rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur.

Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rückstand wurde an RP-Phase (Intgerchim Strategy C18) chromatographiert (Acetonitril-Wasser-Gradient). Das so erhaltene Produkt wurde mit Ammoniak versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde

5 in Dioxan aufgenommen und mit 0.1 ml 4M Salzsäure versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man das Produkt als Hydrochlorid-Salz.

$C_{25}H_{43}N_3O_6S \times HCl$ (513.70)

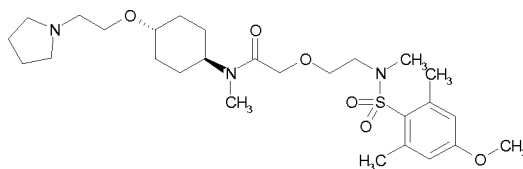
$[M+H]^+ = 514$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.34 min

10

Analog wurden folgende Substanzen hergestellt:

Beispiel 2

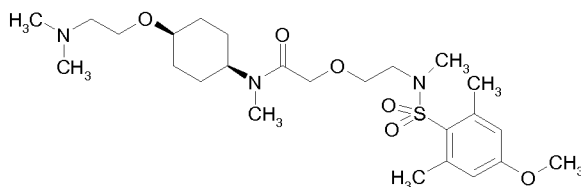


15 $C_{27}H_{45}N_3O_6S$ (539.73)

$[M+H]^+ = 540$

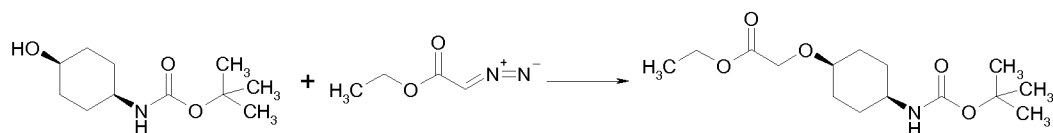
analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.37 min

Beispiel 3



20

3a)



Zu einer Lösung von 2.013 g (9.35 mMol) trans-4-(tert-Butyloxycarbonylamino)-cyclohexanol in 20 ml Dichlormethan wurden 41.3 mg Rhodium(II)-acetat (Dimer, Aldrich)

25 gegeben und unter Rühren 1.16 ml (11.2 mMol) Diazo-essigsäureethylester, gelöst in 5 ml Dichlormethan, zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, dann

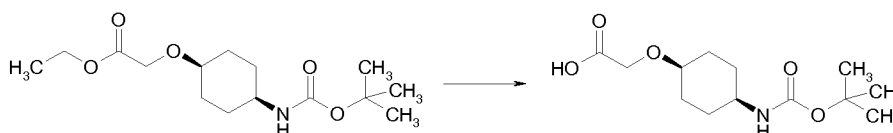
mit 30 ml Dichlormethan verdünnt und mit 20 ml halbkonzentrierter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 71% der Theorie

5 $C_{15}H_{27}NO_5$ (301.38)

$[M+H]^+ = 302$

3b)



10 2.00 g (6.64 mMol) des Produktes aus 3a) wurden unter Standardbedingungen in einem Gemisch aus Natronlauge und Ethanol hydrolysiert.

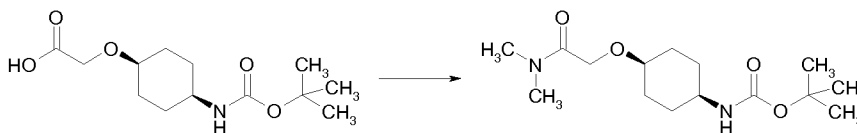
Ausbeute: 99% der Theorie

$C_{13}H_{23}NO_5$ (273.33)

$[M+H]^+ = 274$

15

3c)



Das Produkt aus 3b (892 mg, 3.26 mMol) wurde unter Standardbedingungen (TBTU, Triethylamin in DMF, 2 Stunden Raumtemperatur) mit Dimethylamin zum Dimethylamid derivatisiert. Das so erhaltene Produkt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

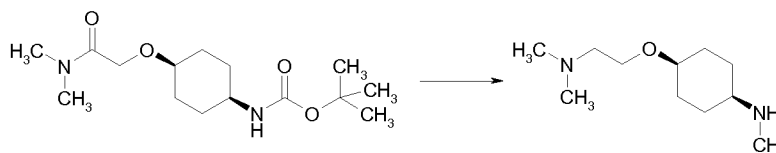
20

Ausbeute: 89% der Theorie

$C_{15}H_{28}N_2O_4$ (300.39)

$[M+H]^+ = 301$

25 3d)



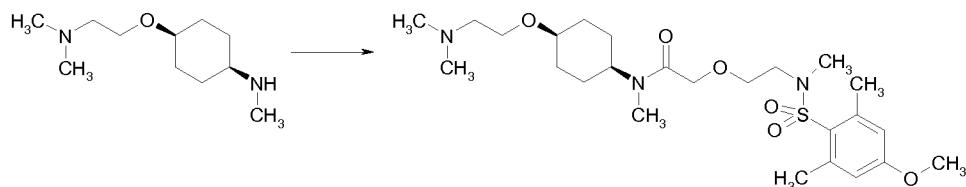
Analog Beispiel 1j) wurde das Produkt aus 3c (880 mg, 2.93 mMol) mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zum Diamin reduziert.

Ausbeute: 76% der Theorie

$C_{11}H_{24}N_2O$ (200.32)

5 $[M+H]^+ = 201$

3e)



10 Analog zu Beispiel 1k) wurde das Produkt aus 3d) (150 mg, 0.45 mMol) mit der Carbonsäure aus 1d) umgesetzt.

Ausbeute: 69% der Theorie

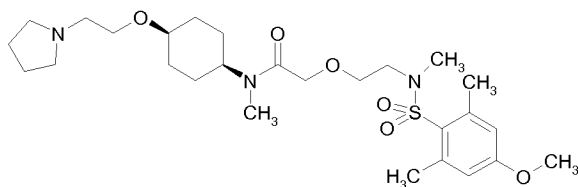
$C_{25}H_{43}N_3O_6S$ (513.70)

$[M+H]^+ = 514$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.36 min

15

Beispiel 4

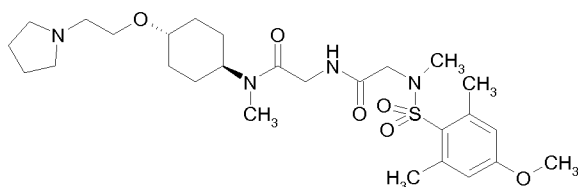


$C_{27}H_{45}N_3O_6S$ (539.73)

$[M+H]^+ = 540$

20 analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.38 min

Beispiel 5

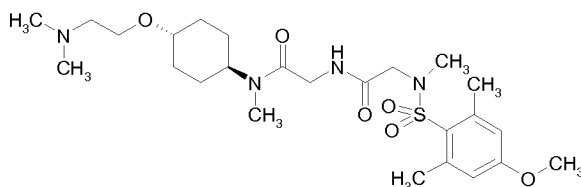


$C_{27}H_{44}N_4O_6S$ (552.73)

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

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.35 min

Beispiel 6

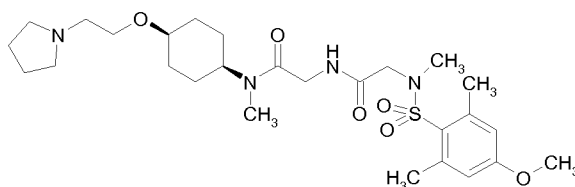


5 $C_{25}H_{42}N_4O_6S$ (526.69)

$[M+H]^+ = 527$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.38 min

Beispiel 7



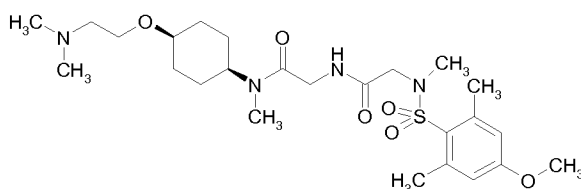
10

$C_{27}H_{44}N_4O_6S$ (552.73)

$[M+H]^+ = 553$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.35 min

Beispiel 8



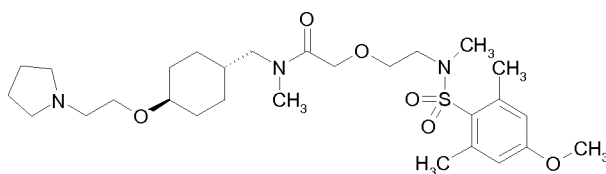
$C_{25}H_{42}N_4O_6S$ (526.69)

$[M+H]^+ = 527$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.32 min

20

Beispiel 9

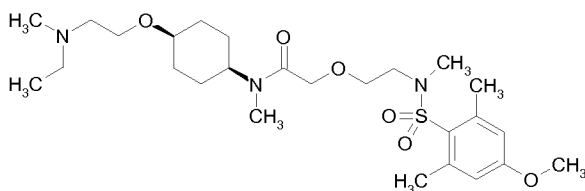


$C_{28}H_{47}N_3O_6S$ (553.76)

$[M+H]^+ = 554$

analytische HPLC (Methode 2); Retentionszeit: 1.56 min

5 Beispiel 10



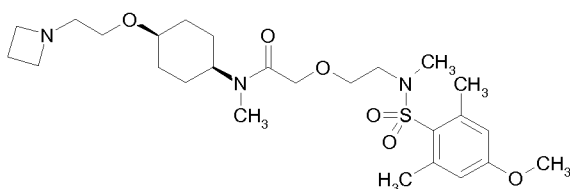
$C_{26}H_{45}N_3O_6S$ (527.72)

$[M+H]^+ = 528$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.39 min

10

Beispiel 11

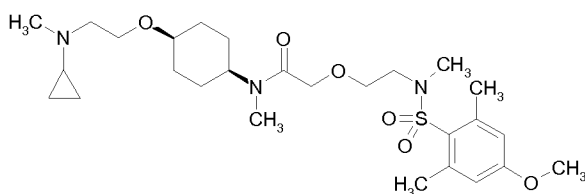


$C_{26}H_{43}N_3O_6S$ (525.71)

$[M+H]^+ = 526$

15 analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.39 min

Beispiel 12

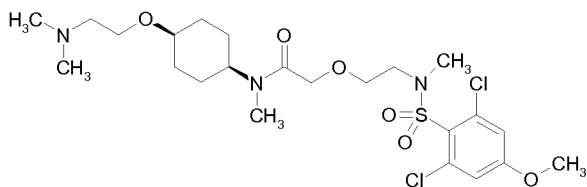


$C_{27}H_{45}N_3O_6S$ (539.73)

20 $[M+H]^+ = 526$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.40 min

Beispiel 13



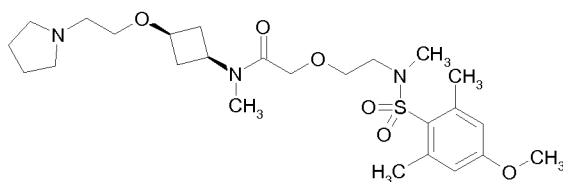
$C_{23}H_{37}Cl_2N_3O_6S$ (554.53)

$[M+H]^+ = 554/56/58$

analytische HPLC (Methode 2); Retentionszeit: 1.13 min

5

Beispiel 14

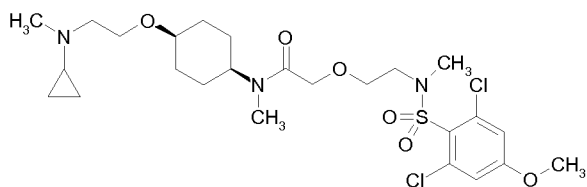


$C_{25}H_{41}N_3O_6S$ (511.68)

$[M+H]^+ = 512$

10 analytische HPLC (Methode 2); Retentionszeit: 1.59 min

Beispiel 15

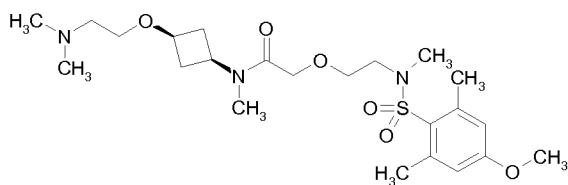


15 $C_{25}H_{39}Cl_2N_3O_6S$ (580.57)

$[M+H]^+ = 580/82/84$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.75 min

Beispiel 16



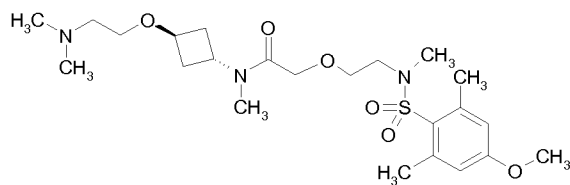
20

$C_{23}H_{39}N_3O_6S$ (485.64)

$[M+H]^+ = 486$

analytische HPLC (Methode 2); Retentionszeit: 1.55 min

Beispiel 17

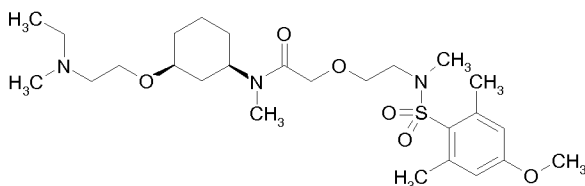


5 $C_{23}H_{39}N_3O_6S$ (485.64)

$[M+H]^+ = 486$

analytische HPLC (Methode 2); Retentionszeit: 1.57 min

Beispiel 18



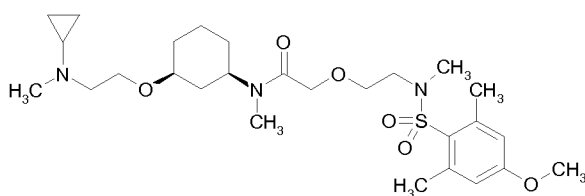
10

$C_{26}H_{45}N_3O_6S$ (527.72)

$[M+H]^+ = 528$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.40 min

15 Beispiel 19



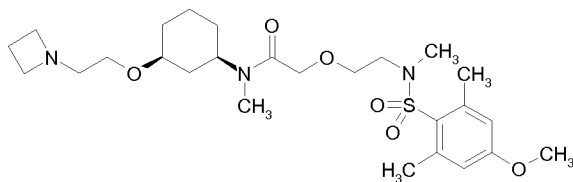
$C_{27}H_{45}N_3O_6S$ (539.73)

$[M+H]^+ = 540$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.42 min

20

Beispiel 20



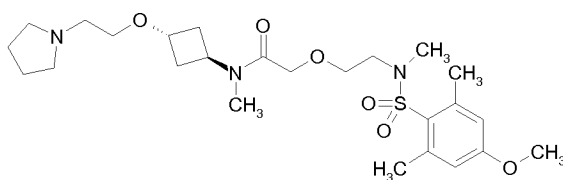
$C_{26}H_{43}N_3O_6S$ (525.71)

$[M+H]^+ = 526$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.40 min

5

Beispiel 21

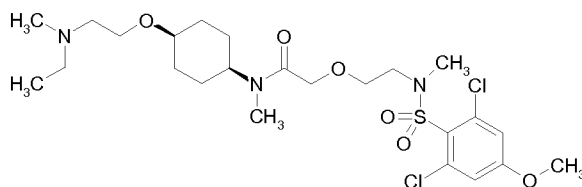


$C_{25}H_{41}N_3O_6S$ (511.68)

$[M+H]^+ = 512$

10 analytische HPLC (Methode 2); Retentionszeit: 1.62 min

Beispiel 22

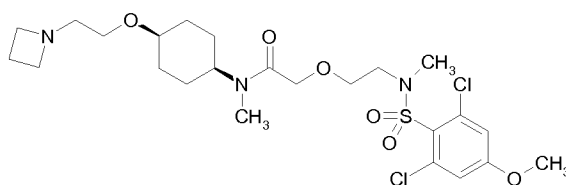


$C_{24}H_{39}Cl_2N_3O_6S$ (568.56)

15 $[M+H]^+ = 568/70/72$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.71 min

Beispiel 23



20 $C_{24}H_{37}Cl_2N_3O_6S$ (566.54)

$[M+H]^+ = 566/68/70$

analytische HPLC (Methode 1); Retentionszeit: 1.71 min

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

5 Beispiel I

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

10

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

15 Herstellung:

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

Beispiel II

20

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

Herstellung:

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

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

5

Beispiel III

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

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

Herstellung:

20 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

25 Beispiel IV

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

30

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

160.0 mg

Herstellung:

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

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

Beispiel V

10

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

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

20

Herstellung:

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

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

25

Beispiel VI

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

30

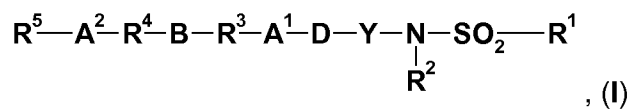
1 Zäpfchen enthält:

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

Polyethylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2000.0 mg

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



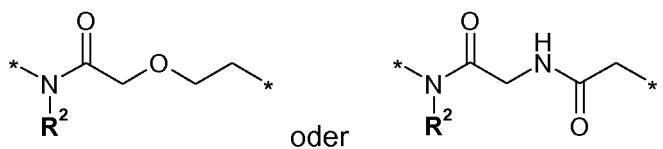
5

A¹ -CH₂- oder eine Bindung,

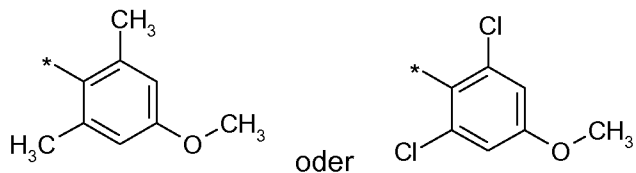
A² eine Bindung,

10 **B** -O-,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus



15 **R¹** eine Gruppe ausgewählt aus



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

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

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

R⁴ C₁₋₄-Alkylen,

R⁵ H₂N-, C₁₋₄-Alkyl-NH-, (C₃₋₆-Cycloalkyl)-NH-, (C₁₋₄-Alkyl)₂N-, (C₁₋₄-Alkyl)(C₃₋₆-Cycloalkyl)N- oder einen durch **R^{5.1}** einfach oder zweifach substituierten 4- bis 7-gliedrigen gesättigten heterocyclischen Ring, wobei die Reste **R^{5.1}** jeweils gleich oder verschieden sein können und

5

R^{5.1} H, F, Cl, Br, I, C₁₋₃-Alkyl-, HO-, C₁₋₃-Alkyl-O-, (C₁₋₃-Alkyl)₂N- oder C₁₋₃-Alkyl-O-C₂₋₄-alkylen-O- bedeutet,

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

10

2. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R⁴** und **R⁵** wie in Anspruch 1 definiert sind und

15

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

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

20

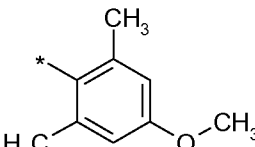
mit der Maßgabe, dass die voranstehend erwähnte C₄₋₆-Cycloalkylengruppe in 1,3-Stellung mit dem restlichen Molekül verknüpft ist,

25

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

3. Verbindungen der allgemeinen Formel **I** gemäß Anspruch 1, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R²**, **R³**, **R⁴** und **R⁵** wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind und

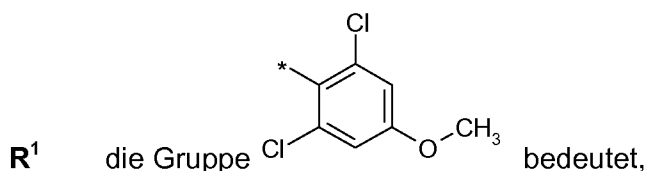
30

R¹ die Gruppe  bedeutet,

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

5

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R²**, **R³**, **R⁴** und **R⁵** wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind und



10

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

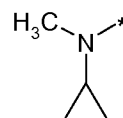
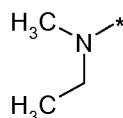
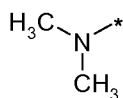
15 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R³** und **R⁵** wie in Anspruch 1, 2, 3 oder 4 definiert sind und

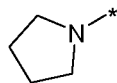
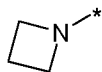
R⁴ -CH₂-CH₂- bedeutet,

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

25 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen **A¹**, **A²**, **B**, **D**, **Y**, **R¹**, **R²**, **R³** und **R⁴** wie in Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5 definiert sind und

R⁵ eine Gruppe ausgewählt aus





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

5

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

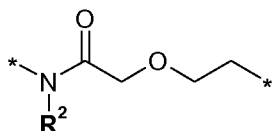
A¹ -CH₂- oder eine Bindung,

10 **A²** eine Bindung,

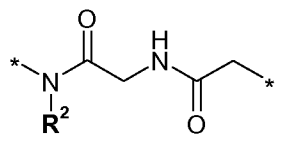
B -O-,

D-Y zusammen eine Gruppe ausgewählt aus

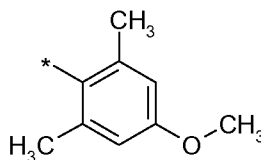
15



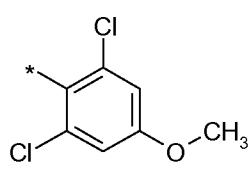
oder



R¹ eine Gruppe ausgewählt aus



oder



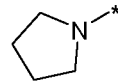
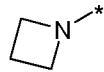
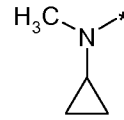
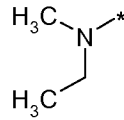
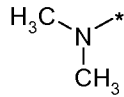
20 **R²** H oder C₁₋₃-Alkyl-, wobei jede Methylengruppe mit bis zu zwei und jede Methylgruppe mit bis zu drei Fluoratomen substituiert sein kann, oder auch H₃C-C(O)-,

25

R³ eine C₄₋₆-Cycloalkylengruppe,

R⁴ -CH₂-CH₂- und

R⁵ eine Gruppe ausgewählt aus



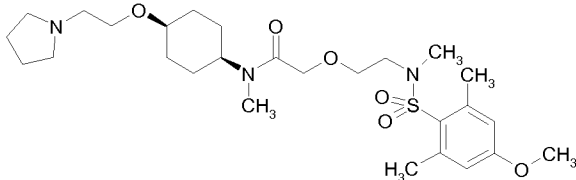
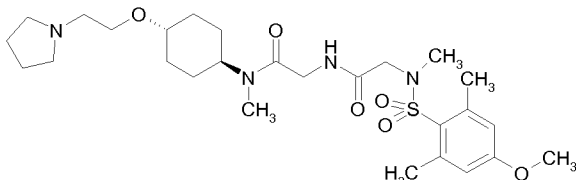
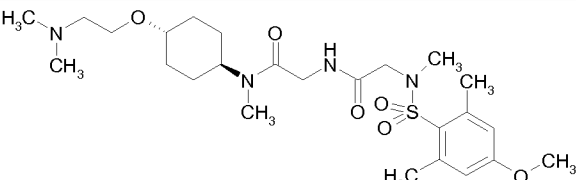
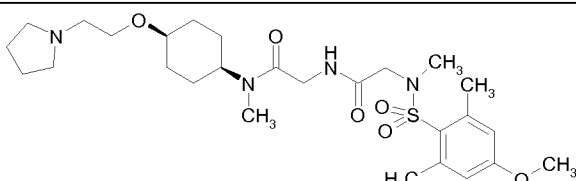
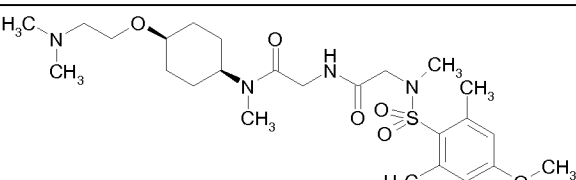
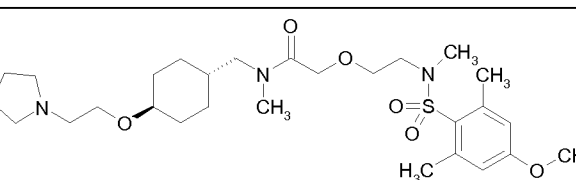
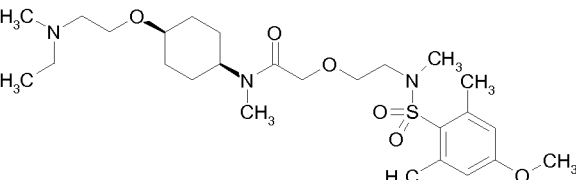
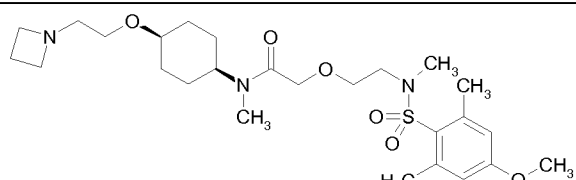
bedeutet,

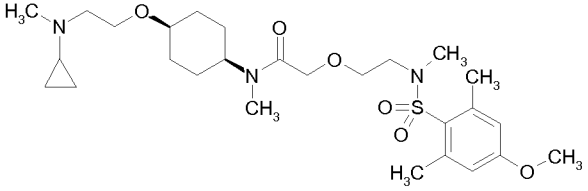
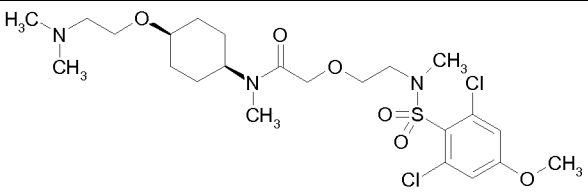
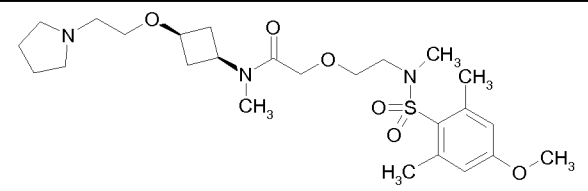
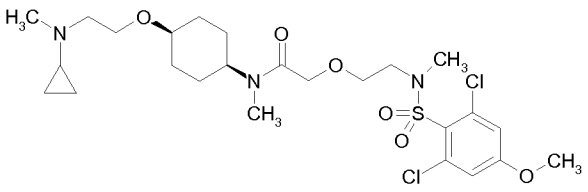
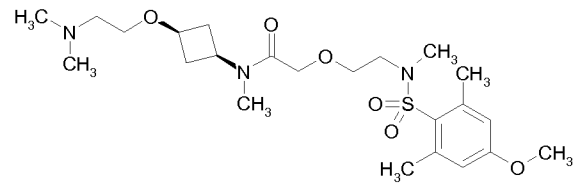
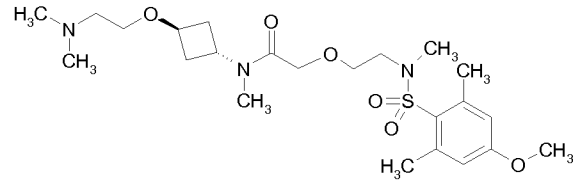
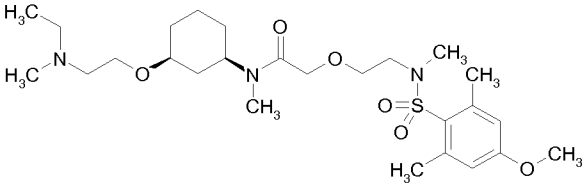
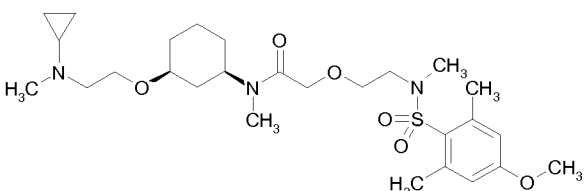
5

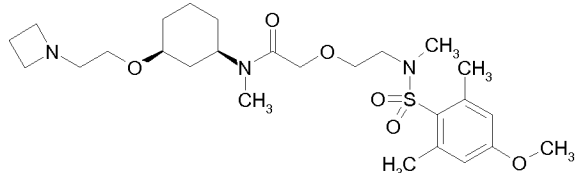
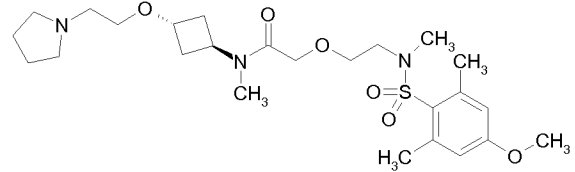
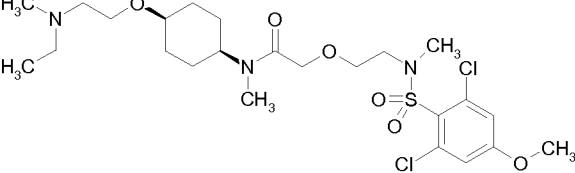
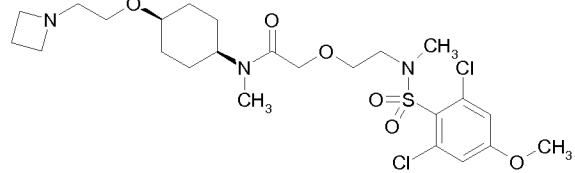
deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren oder Basen.

10 8. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

Beispiel	Struktur
(1)	
(2)	
(3)	

Beispiel	Struktur
(4)	
(5)	
(6)	
(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

Beispiel	Struktur
(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	
(17)	
(18)	
(19)	

Beispiel	Struktur
(20)	
(21)	
(22)	
(23)	

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

5

9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

11. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur akuten und prophylaktischen Behandlung von akuten Schmerzen, Eingeweideschmerzen, neuropathischen Schmerzen, entzündlichen /

15

Schmerzrezeptor-vermittelten Schmerzen, Tumorschmerzen und Kopfschmerz-Erkrankungen.

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch
5 gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Weg eine Verbindung nach mindestens
einem der Ansprüche 1 bis 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder
Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/060563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/04 C07D207/06 C07C311/29

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/048209 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; KAUFF) 11 May 2006 (2006-05-11) Formel I; Verbindungen 17-24, 28, 36, 38-40; page 44, line 20 - page 45, line 28; claims 1, 3-5, 7-9; examples 1-4, 6, 7, 13, 14, 161-166 -----	1-5
A	WO 02/053516 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDOUX MICHEL [FR]; MATT CH) 11 July 2002 (2002-07-11) Formel I; page 2, lines 1-5; claims 1, 10, 11; examples 106, 116; table 3 ----- -/--	1-5

☒ 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

12 Dezember 2008

Date of mailing of the international search report

23/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Rudolf, Manfred

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/060563

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/106428 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDOUX MICHEL [FR]; DODEY P) 24 December 2003 (2003-12-24) Formel I; page 2, line 28 - page 3, line 2; claims 1,10,11; examples 49,72 -----	1-5
A	WO 2006/036664 A (AMGEN INC [US]; ASKEW JR BEN C [US]; AYA TOSHIHIRO [US]; BISWAS KAUSTA) 6 April 2006 (2006-04-06) Formel I; paragraphs [0004], [0334] - [0336]; examples 1-3,11,14-16,18,22,24; tables 1,2 -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/060563

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/060563

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D205/04 C07D207/06 C07C311/29

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/048209 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; KAUFF) 11. Mai 2006 (2006-05-11) Formel I; Verbindungen 17-24, 28, 36, 38-40; Seite 44, Zeile 20 - Seite 45, Zeile 28; Ansprüche 1, 3-5, 7-9; Beispiele 1-4, 6, 7, 13, 14, 161-166	1-5
A	WO 02/053516 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDOUX MICHEL [FR]; MATT CH) 11. Juli 2002 (2002-07-11) Formel I; Seite 2, Zeilen 1-5; Ansprüche 1, 10, 11; Beispiele 106, 116; Tabelle 3	1-5
	----- -/--	

☒ 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

12. Dezember 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/12/2008

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Rudolf, Manfred

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/060563

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/106428 A (FOURNIER SA LAB [FR]; BARTH MARTINE [FR]; BONDoux MICHEL [FR]; DODEY P) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) Formel I; Seite 2, Zeile 28 – Seite 3, Zeile 2; Ansprüche 1,10,11; Beispiele 49,72 -----	1-5
A	WO 2006/036664 A (AMGEN INC [US]; ASKEW JR BEN C [US]; AYA TOSHIHIRO [US]; BISWAS KAUSTA) 6. April 2006 (2006-04-06) Formel I; Absätze [0004], [0334] – [0336]; Beispiele 1-3,11,14-16,18,22,24; Tabellen 1,2 -----	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/060563

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