

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532246

(P2004-532246A)

(43) 公表日 平成16年10月21日(2004.10.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 307/68	C O 7 D 307/68	4 C O 3 7
A61K 31/341	A 6 1 K 31/341	4 C O 8 6
A61P 1/08	A 6 1 P 1/08	4 H O 3 9
A61P 1/12	A 6 1 P 1/12	
A61P 9/00	A 6 1 P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 68 頁) 最終頁に続く

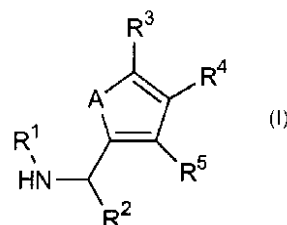
(21) 出願番号	特願2002-591475 (P2002-591475)	(71) 出願人	390035404 グリェネンタール・ゲゼルシャフト・ミト ・ベシュレンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、52078 アーヒエ ン、ツィーグルストラーセ、6
(86) (22) 出願日	平成14年5月21日 (2002.5.21)	(74) 代理人	100069556 弁理士 江崎 光史
(85) 翻訳文提出日	平成15年11月21日 (2003.11.21)	(74) 代理人	100092244 弁理士 三原 恒男
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/005542	(74) 代理人	100093919 弁理士 奥村 義道
(87) 国際公開番号	W02002/094802	(74) 代理人	100111486 弁理士 鍛冶澤 實
(87) 国際公開日	平成14年11月28日 (2002.11.28)		
(31) 優先権主張番号	101 25 145.9		
(32) 優先日	平成13年5月22日 (2001.5.22)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換されたC-フラン-2-イル-メチルアミン-およびC-チオフェン-2-イル-メチルアミン-誘導体

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) で表わされる置換されたC-フラン-2-イル-メチルアミン-およびC-チオフェン-2-イル-メチルアミン-誘導体、その製造方法、これを含む医薬、薬学的調合物および鎮痛剤、局所麻酔薬、不整脈治療用医薬、制吐剤、向知性薬の製造における、及び(又は) 心臓血管疾患、尿失禁、下痢、掻痒症及び(又は) 炎症治療用医薬、及び(又は) うつ病及び(又は) アルコール、ドラッグ及び(又は) 薬物乱用の治療用医薬及び(又は) 覚醒増進用医薬の製造にこれを使用する方法に関する。

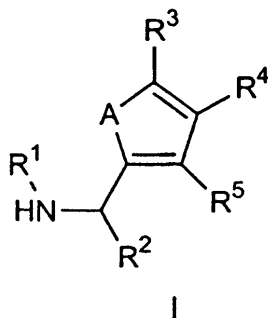


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



10

[式中 :

A は、O または S であり ;

R 1 は、アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、または - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

R 2 は、- C (= O) R 6 または C 3 - 8 - シクロアルキルであり ;

R 3、R 4 および R 5 は、互いに独立して H、F、Cl、Br、I、CN、OR 7 SR 8、NO 2、C 1 - 12 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリル、- (CH 2) m - O - (CH 2) n - R 9、ただし m = 1、2、3 または 4 および n = 0、1、2、3 または 4、- (CH 2) p - S q - (CH 2) r - R 10、ただし p = 1、2、3 または 4、q = 1 または 2 および r = 0、1、2、3 または 4、- (CH 2) s - C (= O) OR 11、ただし s = 1、2、3 または 4、- C (= O) R 12 または - C (= S) R 13 であり ;

R 6 は、アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

R 7 および R 8 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり ;

R 9 および R 10 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたは - C (= O) R 14 であり ;

R 11 は、H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり ;

R 12 および R 13 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルまたは - NR 15 R 16 であり ;

R 14 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールであり ;

R 15 および R 16 は、互いに独立して H、C 1 - 8 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

- NR 15 R 16 は、一緒になってヘテロシクリル環を形成し ;

ラセミ化合物、純粋な対掌体またはジアステレオマー、あるいは任意の混合比の対掌体またはジアステレオマーの混合物の形態を取り、

但し、下記の化合物ラセミ化合物、すなわち N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミン、N - (シクロプロピル - 2 - フラニル

40

メチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミン、1, 2 - ジ - 2 - フラニル - 2 - (フェニルアミノ) - エタノン、1, 2 - ジ - 2 - フラニル - 2 - [(4 - メチルフェニル)アミノ] - エタノン、1, 2 - ジ - 2 - フラニル - 2 - [ピラジニルアミノ] - エタノン、5 - クロル - N - [シクロプロピル[5 - (2 - エトキシエチル) - 2 - チエニル]メチル] - 6 - エチル - 4 - ピリジナミン、5 - クロル - N - [シクロプロピル[5 - (2 - エトキシエチル) - 2 - チエニル]メチル] - 6 - メチル - 4 - ピリジナミン、N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリジナミン、N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - アゼピナミンおよび N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - アゾシンナミンを除く。]

10

で表わされる化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

R 1 は、アリアルまたはヘテロシクリルであり；

R 2 は、- (C = O) R 6 または C 3 - 6 - シクロアルキルであり；

R 3、R 4 および R 5 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキル、- (CH₂)_m - O - R 9、ただし m = 1 または 2、- (CH₂)_p - S_q - (CH₂)_r - R 10、ただし p = 1 または 2、q = 1 および r = 0、1 または 2、- (CH₂)_s - C(=O)OR 11、ただし s = 0、1 または 2 であり；

R 6 は、アリアルまたはヘテロシクリルであり；

R 9 および R 10 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキルまたはヘテロシクリルであり；

20

R 11 は、H または C 1 - 6 - アルキルであることを特徴とする請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R 1 は、アリアル 1 またはヘテロシクリル 1 であり；

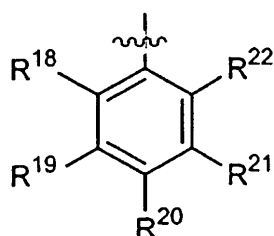
R 2 は、- (C = O) - フェニルまたは - シクロ - C₃H₄R₁₇ であり；

R 3、R 4 および R 5 は、互いに独立して H、メチル、- CH₂ - OH、- CH₂ - S - CH₃ または - CH₂ - S - CH₂ - フラン - 2 - イル、- C(=O)Oメチル、- C(=O)Oエチル、- CH₂ - C(=O)Oエチル、ここで；

アリアル 1 の場合

30

【化 2】

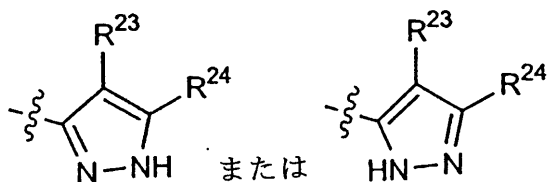


であり；

40

ヘテロシクリル 1 の場合

【化 3】



であり；

ただし、

50

R 17 は、 $-C(=O)OH$ または $-C(=O)O-C1-6-アルキル$ であり；
 R 18、R 19、R 20、R 21、R 22、R 23 および R 24 は、互いに独立して H、
 OH、SH、 $-O-C1-6-アルキル$ 、 $-O$ アリアル、 $-S-C1-6-アルキル$ 、 $-S$
 アリアル、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $C1-6-アルキル$ 、 CF_3 、 $CO(=O)$
 H、 $CO(=O)-C1-6-アルキル$ または $-N=N-$ アリアルである
 ことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R 2 は、 $-(C=O)-フェニル$ または $-シクロ-C_3H_4-C(=O)Oエチル$ であり；

R 3 は、H、メチル、 $-CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-$ フラン-2-イル 10
 または $-CH_2-C(=O)Oエチル$ であり；

R 4 は、H、メチル、 $-CH_2-OH$ 、 $-C(=O)Oメチル$ または $-C(=O)Oエチル$
 であり；

R 5 は、H であり；

R 18、R 19、R 20、R 21 および R 22 は、互いに独立して H、 $-O$ フェニル、F、
 Cl、Br、 $-CN$ 、メチル および CF_3 ただし、残基 R 18、R 19、R 20、R 21
 および R 22 の少なくとも 3 つは H であり；

R 23 および R 24 は、互いに独立して H、OH、 $-S-メチル$ 、 $-CN$ 、 $CO(=O)$
 $-エチル$ または $-N=N-$ フェニルであることを特徴とする請求項 3 に記載の化合物。

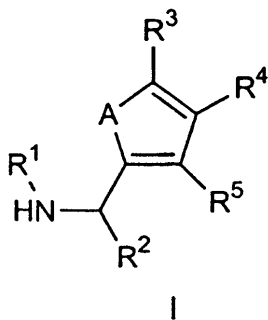
【請求項 5】

下記化合物、すなわち 5-[1-(2-クロル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェ
 ニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル、5-[1-(
 4-クロル-2-メチル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2
 -メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル、5-[1-(4-クロル-2-フロ
 ル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3
 -カルボン酸メチルエステル及び 5-[1-(4-クロル-2-メチル-フェニルアミノ
)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチル
 エステルから選択されていることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学
 的に許容し得る塩。

【請求項 6】

一般式 (I)：

【化 4】



[式中：

A は、O または S であり；

R 1 は、アリアル、ヘテロシクリル、 $-(C1-6-アルキル)-アリアル$ 、または $-(C1-6-アルキル)-ヘテロシクリル$ であり；

R 2 は、 $-C(=O)R_6$ または $C_3-8-シクロアルキル$ であり；

R 3、R 4 および R 5 は、互いに独立して H、F、Cl、Br、I、CN、OR 7、SR
 8、NO₂、 $C1-12-アルキル$ 、 $C_3-8-シクロアルキル$ 、 $-(C1-6-アルキル)$
 $-C_3-8-シクロアルキル$ 、アリアル、 $-(C1-6-アルキル)-アリアル$ 、へ 50

テロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリル、 - (C H 2) m - O - (C H 2) n - R 9、ただし m = 1、2、3 または 4 および n = 0、1、2、3 または 4、 - (C H 2) p - S q - (C H 2) r - R 10、ただし p = 1、2、3 または 4、q = 1 または 2 および r = 0、1、2、3 または 4、 - (C H 2) s - C (= O) O R 11、ただし s = 1、2、3 または 4、 - C (= O) R 12 または - C (= S) R 13 であり；

R 6 は、アリアル、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリアルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

R 7 および R 8 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり；

R 9 および R 10 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリルまたは - C (= O) R 14 であり；

R 11 は、H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり；

R 12 および R 13 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリアル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリアル、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルまたは - N R 15 R 16 であり；

R 14 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリアルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - アリアルであり；

R 15 および R 16 は、互いに独立して H、C 1 - 8 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリアル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリアル、ヘテロシクリルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

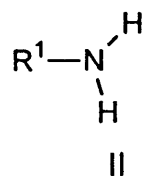
- N R 15 R 16 は、一緒になってヘテロシクリル環を形成し；

N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミンおよび N - (シクロプロピル - 2 - フラニルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミンのラセミ化合物を除くラセミ化合物、純粋な対掌体またはジアステレオマー、あるいは任意の混合比の対掌体またはジアステレオマーの混合物の形態を取る。]

で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩を製造するための方法であって、一般式 (I I)、すなわち

30

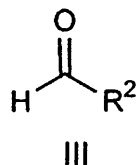
【化 5】



で表わされ、その際 R 1 が本請求項内既出通りに定義づけられるアミンが、一般式 (I I I)、すなわち

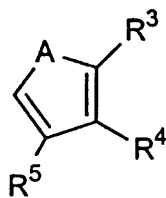
40

【化 6】



で表わされ、その際 R 2 が本請求項内既出通りに定義づけられるアルデヒド、および一般式 (I V)、すなわち

【化 7】



IV

で表わされ、その際 A、R³、R⁴および R⁵ が本請求項内既出通りに定義づけられるヘテロ環化合物により酸の存在下で反応されることを特徴とする方法。 10

【請求項 7】

酸がトリフルオル酢酸であることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

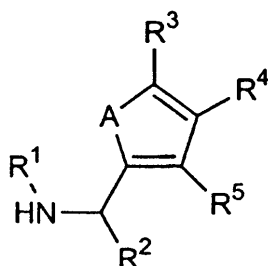
【請求項 8】

反応が有機溶剤中、温度 0 ~ 100 で行われることを特徴とする、請求項 6 または 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

一般式 (I) :

【化 8】



I

20

[式中 :

30

A は、O または S であり ;

R¹ は、アリール、ヘテロシクリル、- (C₁ - 6 - アルキル) - アリール、または - (C₁ - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

R² は、- C (= O) R⁶ または C₃ - 8 - シクロアルキルであり ;

R³、R⁴ および R⁵ は、互いに独立して H、F、C₁、Br、I、CN、OR⁷、SR⁸、NO₂、C₁ - 12 - アルキル、C₃ - 8 - シクロアルキル、- (C₁ - 6 - アルキル) - C₃ - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C₁ - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、- (C₁ - 6 - アルキル) - ヘテロシクリル、- (CH₂)_m - O - (CH₂)_n - R⁹、ただし m = 1、2、3 または 4 および n = 0、1、2、3 または 4、- (CH₂)_p - S_q - (CH₂)_r - R¹⁰、ただし p = 1、2、3 または 4、q = 1 または 2 および r = 0、1、2、3 または 4、- (CH₂)_s - C (= O) OR¹¹、ただし s = 1、2、3 または 4、- C (= O) R¹² または - C (= S) R¹³ であり ;

R⁶ は、アリール、ヘテロシクリル、- (C₁ - 6 - アルキル) - アリール または - (C₁ - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

R⁷ および R⁸ は、互いに独立して H、C₁ - 6 - アルキル または C₃ - 8 - シクロアルキルであり ;

R⁹ および R¹⁰ は、互いに独立して H、C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 8 - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル または - C (= O) R¹⁴ であり ;

R¹¹ は、H、C₁ - 6 - アルキル または C₃ - 8 - シクロアルキルであり ;

R¹² および R¹³ は、互いに独立して C₁ - 6 - アルキル、C₃ - 8 - シクロアルキル 50

、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルまたは - N R 1 5 R 1 6 であり；

R 1 4 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、 C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールであり；

R 1 5 および R 1 6 は、互いに独立して H、 C 1 - 8 - アルキル、 C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

- N R 1 5 R 1 6 は、一緒になってヘテロシクリル環を形成し；

ラセミ化合物、純粋な対掌体またはジアステレオマー、あるいは任意の混合比の対掌体またはジアステレオマーの混合物の形態を取り、

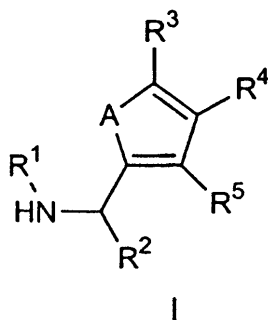
但し、下記の化合物ラセミ化合物、すなわち N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキゾールアミン、 N - (シクロプロピル - 2 - フラニルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミン、 N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリジンアミン、 N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピンアミンおよび N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - アゾシンアミンを除く。]

で表わされる化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含む医薬品。

【請求項 10】

一般式 (I) :

【化 9】



[式中 :

A は、 O または S であり；

R 1 は、アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、または - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

R 2 は、 - C (= O) R 6 または C 3 - 8 - シクロアルキルであり；

R 3 、 R 4 および R 5 は、互いに独立して H、 F、 C 1、 B r、 I、 C N、 O R 7、 S R 8、 N O 2、 C 1 - 1 2 - アルキル、 C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリル、 - (C H 2) m - O - (C H 2) n - R 9、ただし m = 1、 2、 3 または 4 および n = 0、 1、 2、 3 または 4、 - (C H 2) p - S q - (C H 2) r - R 1 0、ただし p = 1、 2、 3 または 4、 q = 1 または 2 および r = 0、 1、 2、 3 または 4、 - (C H 2) s - C (= O) O R 1 1、ただし s = 1、 2、 3 または 4、 - C (= O) R 1 2 または - C (= S) R 1 3 であり；

R 6 は、アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

R 7 および R 8 は、互いに独立して H、 C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアル

10

20

30

40

50

キルであり；

R 9 および R 1 0 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたは - C (= O) R 1 4 であり；

R 1 1 は、H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり；

R 1 2 および R 1 3 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルまたは - N R 1 5 R 1 6 であり；

R 1 4 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールであり；

R 1 5 および R 1 6 は、互いに独立して H、C 1 - 8 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

- N R 1 5 R 1 6 は、一緒になってヘテロシクリル環を形成し；

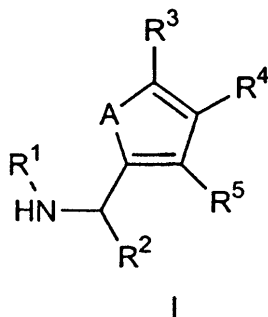
ラセミ化合物、純粋な対掌体またはジアステレオマー、あるいは任意の混合比の対掌体またはジアステレオマーの混合物の形態を取る。]

で表わされる化合物またはその薬学的に許容し得る塩を鎮痛剤の製造に使用する方法。

【請求項 11】

一般式 (I) ；

【化 1 0】



[式中 ；

A は、O または S であり；

R 1 は、アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、または - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

R 2 は、- C (= O) R 6 または C 3 - 8 - シクロアルキルであり；

R 3、R 4 および R 5 は、互いに独立して H、F、C 1、Br、I、CN、OR 7、SR 8、NO 2、C 1 - 1 2 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリル、- (CH 2) m - O - (CH 2) n - R 9、ただし m = 1、2、3 または 4 および n = 0、1、2、3 または 4、- (CH 2) p - S q - (CH 2) r - R 1 0、ただし p = 1、2、3 または 4、q = 1 または 2 および r = 0、1、2、3 または 4、- (CH 2) s - C (= O) OR 1 1、ただし s = 1、2、3 または 4、- C (= O) R 1 2 または - C (= S) R 1 3 であり；

R 6 は、アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

R 7 および R 8 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり；

R 9 および R 1 0 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル

ル、アリール、ヘテロシクリルまたは - C (= O) R 1 4 であり ;

R 1 1 は、H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり ;

R 1 2 および R 1 3 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルまたは - N R 1 5 R 1 6 であり ;

R 1 4 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールであり ;

R 1 5 および R 1 6 は、互いに独立して H、C 1 - 8 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

- N R 1 5 R 1 6 は、一緒になってヘテロシクリル環を形成し、

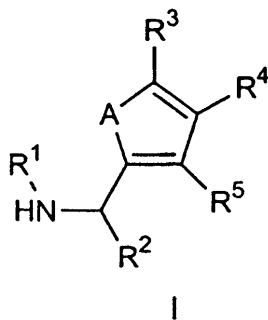
N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミンおよび N - (シクロプロピル - 2 - フラニルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミンのラセミ化合物を除くラセミ化合物、純粋な対掌体またはジアステレオマー、あるいは任意の混合比の対掌体またはジアステレオマーの混合物の形態を取る。]

で表わされる化合物またはその薬学的に許容し得る塩の局所麻酔薬、不整脈治療用医薬、制吐剤、向知性薬の製造における、および / または心臓血管疾患、尿失禁、下痢、掻痒症および / または炎症治療用医薬、および / またはうつ病および / またはアルコール、ドラッグおよび / または薬物乱用の治療用医薬および / または覚醒増進用医薬の製造に使用する方法。

【請求項 1 2】

一般式 (I) :

【化 1 1】



30

[式中 :

A は、O または S であり ;

R 1 は、アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、または - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

R 2 は、 - C (= O) R 6 または C 3 - 8 - シクロアルキルであり ;

R 3、R 4 および R 5 は、互いに独立して H、F、C 1、Br、I、CN、OR 7、SR 8、NO 2、C 1 - 1 2 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリル、 - (C H 2) m - O - (C H 2) n - R 9、ただし m = 1、2、3 または 4 および n = 0、1、2、3 または 4、 - (C H 2) p - S q - (C H 2) r - R 1 0、ただし p = 1、2、3 または 4、q = 1 または 2 および r = 0、1、2、3 または 4、 - (C H 2) s - C (= O) O R 1 1、ただし s = 1、2、3 または 4、 - C (= O) R 1 2 または - C (= S) R 1 3 であり ;

R 6 は、アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールまたは - (C

50

1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり;

R 7 および R 8 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり;

R 9 および R 10 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたは - C (= O) R 14 であり;

R 11 は、H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり;

R 12 および R 13 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、- (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルまたは - NR 15 R 16 であり;

R 14 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールであり;

R 15 および R 16 は、互いに独立して H、C 1 - 8 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、- (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり;

- NR 15 R 16 は、一緒になってヘテロシクリル環を形成し、

ラセミ化合物、純粋な対掌体またはジアステレオマー、あるいは任意の混合比の対掌体またはジアステレオマーの混合物の形態を取り、

但し、下記の化合物ラセミ化合物、すなわち N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミン、N - (シクロプロピル - 2 - フラニルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミン、N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリジンアミン、N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピンアミンおよび N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 - アゾシンアミンを除く。]

で表わされる化合物またはその薬学的に許容し得る塩少なくとも 1 種及び医薬用助剤少なくとも 1 種を含む薬学的調合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換された C - フラン - 2 - イル - メチルアミン - および C - チオフェン - 2 - イル - メチルアミン - 誘導体、その製造方法、これを含む医薬、薬学的調合物および鎮痛剤、局所麻酔薬、不整脈治療用医薬、制吐剤、向知性薬の製造における、および/または心臓血管疾患、尿失禁、下痢、掻痒症および/または炎症治療用医薬、および/またはうつ病および/またはアルコール、ドラッグおよび/または薬物乱用の治療用医薬および/または覚醒増進用医薬の製造にこれを使用する方法に関する。

【0002】

慢性および非慢性苦痛状態の治療は医療において重要な意味を有する。したがって慢性および非慢性苦痛状態の患者に合い、かつ目的にかなった治療への十分に有効な治療が世界的に要求されている。但しこの場合これは患者に対して効果があり、そして満足のいく苦痛治療を意味する。

【背景技術】

【0003】

モルフィンのような古典的オピオイドが強い苦痛ないし著しく強い苦痛の治療に十分に有効である。その使用は公知の副作用、たとえば呼吸抑制、嘔吐、鎮静、便秘及び耐薬性の発生によって制限される。更にこれは特に腫瘍患者が被る神経障害又は付随する苦痛にあまり有効でない。

【0004】

10

20

30

40

50

オピオイドは、いわゆるGタンパク質結合レセプターのファミリーに属する、細胞膜に存在するレセプターと結合することによってその鎮静作用を発揮する。これと共に、苦痛の発生及び苦痛の更なる伝達系に著しく関与するその他のレセプターおよびイオンチャネル、たとえばナトリウムチャネルのいわゆるパトラコトキシン - (B T X -) 結合部位 (= 結合部位 2) がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、苦痛の治療に、場合によっては慢性苦痛および神経症性苦痛の治療にも適している鎮痛効果のある化合物を提供することを課題とする。これらの物質としては、この特性を持つ上に、モルヒネ類の薬物適用時に通例発現するような、例えば悪心、嘔吐、依存症、呼吸活動の低下または便秘などの副作用をできる限り起こさないものでなければならない。

10

【課題を解決するための手段】

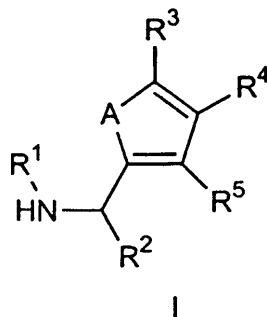
【0006】

上記課題は、鎮痛作用があつて、ナトリウムチャネルのB T X結合位置に対し高い親和性を持つ、一般式(I)の化合物によって解決される。本発明に基づく化合物は、下記の式(I)において置換されたC - フラン - 2 - イル - メチルアミンおよびC - チオフェン - 2 - イル - メチルアミン誘導体であり、

【0007】

20

【化12】



30

【0008】

[式中]

Aは、OまたはSであり；

R1は、アリール、ヘテロシクリル、- (C1 - 6 - アルキル) - アリール、または - (C1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

R2は、- C (= O) R6またはC3 - 8 - シクロアルキルであり；

R3、R4およびR5は互いに独立してH、F、Cl、Br、I、CN、OR7、SR8、NO2、C1 - 12 - アルキル、C3 - 8 - シクロアルキル、- (C1 - 6 - アルキル) - C3 - 8 - シクロアルキル、アリール、- (C1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、- (C1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリル、- (CH2) m - O - (CH2) n - R9、ただしm = 1、2、3または4およびn = 0、1、2、3または4、- (CH2) p - Sq - (CH2) r - R10、ただしp = 1、2、3または4、q = 1または2およびr = 0、1、2、3または4、- (CH2) s - C (= O) OR11、ただしs = 1、2、3または4、- C (= O) R12または- C (= S) R13であり；

40

Rは、アリール、ヘテロシクリル、- (C1 - 6 - アルキル) - アリールまたは- (C1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり；

R7およびR8は、互いに独立してH、C1 - 6 - アルキルまたはC3 - 8 - シクロアルキルであり；

R9およびR10は、互いに独立してH、C1 - 6 - アルキル、C3 - 8 - シクロアルキル

50

ル、アリール、ヘテロシクリルまたは - C (= O) R 1 4 であり ;

R 1 1 は、H、C 1 - 6 - アルキルまたは C 3 - 8 - シクロアルキルであり ;

R 1 2 および R 1 3 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルまたは - N R 1 5 R 1 6 であり ;

R 1 4 は、互いに独立して C 1 - 6 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリールまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - アリールであり ;

R 1 5 および R 1 6 は、互いに独立して H、C 1 - 8 - アルキル、C 3 - 8 - シクロアルキル、 - (C 1 - 6 - アルキル) - C 3 - 8 - シクロアルキル、アリール、 - (C 1 - 6 - アルキル) - アリール、ヘテロシクリルまたは - (C 1 - 6 - アルキル) - ヘテロシクリルであり ;

- N R 1 5 R 1 6 は、一緒になってヘテロシクリル環を形成し ;

それぞれラセミ化合物、純粋な対掌体またはジアステレオマー、あるいは任意の混合比の対掌体またはジアステレオマーの混合物の形態を取るものとするが、ただし、N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミンおよび N - (シクロプロピル - 2 - フラニルメチル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキサゾールアミンは除かれる。

【 0 0 0 9 】

一般式 (I) を持つ化合物の下記ラセミ化合物は、文献ではそれ自体従来の技術水準の範囲内で記載されており、有効成分としての使用または医薬の製造における利用については開示されていない : 1 , 2 - ジ - 2 - フラニル - 2 - (フェニルアミノ) - エタノン (K . G . L e w i s および C . E . M u l q u i n e y , オーストリア化学ジャーナル (1 9 9 0 年) , 6 5 5 ~ 6 6 3 ページ) 、

1 , 2 - ジ - 2 - フラニル - 2 - [(4 - メチルフェニル) アミノ] - エタノン (K . H e y m s および W . S t u m m e , 化学レポート (1 9 5 6 年) , 2 8 3 3 ~ 2 8 4 4 ページ) 、 1 , 2 - ジ - 2 - フラニル - 2 - (ピラジニルアミノ) - エタノン、5 - クロル - N - [シクロプロピル [5 - (2 - エトキシエチル) - 3 - チエニル] メチル] - 6 - エチル - 4 - ピリジナミンおよび

5 - クロル - N - [シクロプロピル [5 - (2 - エトキシエチル) - 3 - チエニル] メチル] - 6 - メチル - 4 - ピリジナミン (化学概説 1 1 5 号、2 7 3 4 6 8) 。

【 0 0 1 0 】

したがって、これらの化合物も、本発明に基づくそれらの製造方法、それらを含む医薬、医薬調合物および鎮痛剤、局所麻酔薬、不整脈治療用医薬、制吐剤、向知性薬の製造における、および / または心臓血管疾患、尿失禁、下痢、掻痒症および / または炎症治療用医薬、および / またはうつ病および / またはアルコール、ドラッグおよび / または薬物乱用の治療用医薬および / または覚醒増進用医薬の製造におけるそれらの使用に限定する限り、同様に本発明の対象である。

【 0 0 1 1 】

文献ではそのほか、一般式 (I) を持つ化合物の下記ラセミ化合物、およびそれらの医薬としての、または医薬製造原料としての使用も従来の技術水準の範囲内で記載されている : N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - ピリジニアミン、N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - アゼピニアミンおよび N - (シクロプロピル - 2 - チエニルメチル) - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 - アゾシニアミン (米国特許第 3 , 8 9 0 , 4 4 5 号、米国特許第 3 , 8 1 6 , 4 5 7 号、J . M . G r i s a r ら、医療化学ジャーナル (1 9 7 6 年) 3 6 5 ~ 3 6 9 ページ) 。

【 0 0 1 2 】

したがって、これらの化合物も、本発明に基づくそれらの製造方法、および鎮痛剤、局所

麻酔薬、不整脈治療用医薬、制吐剤、向知性薬の製造における、および/または心臓血管疾患、尿失禁、下痢、掻痒症および/または炎症の治療および/または予防のための医薬の製造における、および/またはうつ病および/またはアルコール、ドラッグおよび/または薬物乱用の治療用医薬および/または覚醒増進用医薬の製造におけるそれらの使用に限定する限り、同様に本発明の対象である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

「アルキル」、「C1-2-アルキル」、「C1-8-アルキル」または「C1-6-アルキル」の概念は、本発明の意味においては、分岐状または直鎖状で非置換であるか、または単一置換または多重同種または異種置換されている場合のある、(C1-12-アルキルと同様) 1~12 (すなわち、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12) のC原子、(C1-8-アルキルと同様) 1~8 (すなわち、1、2、3、4、5、6、7または8) のC原子または(C1-6-アルキルと同様) 1~6 (すなわち、1、2、3、4、5または6) のC原子を有する非環状の飽和または不飽和炭化水素残基、すなわちC1-12-アルカニル、C1-8-アルカニルまたはC1-6-アルカニル、C2-12-アルケニル、C2-8-アルケニルまたはC2-6-アルケニルおよびC2-12-アルキニル、C2-8-アルキニルまたはC2-6-アルキニルを包含する。その場合、「アルケニル」は少なくとも1つのC-C二重結合を、「アルキニル」は少なくとも1つのC-C三重結合を有するが、他方「アルカニル」は飽和状態である。アルカニルにはアルキルの使用が好ましく、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピルn-ブチルおよび第三ブチルを包含する基から選択される。

10

20

【0014】

「C3-8-シクロアルキル」(または「シクロアルキル」)は、本発明においては、3、4、5、6、7または8のC原子を持つ環状の飽和または不飽和の炭化水素残基を意味している。ただし、残基は非置換であるか、または単一置換または多重同種または異種置換されていることもあり、場合によってはベンゾ縮合されている。シクロアルキルの代表としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキシニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルがある。本発明の目的には、特にシクロプロピル、シクロプロピル-2-カルボン酸およびシクロプロピル-2-カルボン酸エチルエステルが好ましい。必要に応じて置換されたシクロプロピル残基はシクロ-C₃H₅とも称される。

30

【0015】

「アリール」の表わす意味は、本発明の目的にとっては、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびピフェニルを包含する基から選択された、非置換の、または単一置換または多重同種または異種置換された残基である。アリール残基はまた別な飽和状、(部分的に)不飽和状の環系、あるいは芳香族の環系によって縮合されていることもある。各アリール残基は非置換であることも、あるいは単一置換または多重置換されていることもある。その場合、アリール置換基は同種でも異種でもよく、アリールの任意のポジションに位置することができる。好ましいのは、非置換状態の、あるいは単一置換または多重同種または異種置換されたフェニル残基のアリールである。

40

【0016】

「ヘテロシクリル」とは、少なくとも1つの環が、N、OおよびSを含む基から選択された1つのヘテロ原子を、あるいは2つ、3つ、4つまたは5つの同種または異種ヘテロ原子を含む単環または多環有機残基に対する表現である。その場合、残基は飽和または不飽和の状態にあって、非置換のままか、あるいは単一置換または多重同種ないし異種置換されている。本発明の意味におけるヘテロシクリル残基の例としては、1つのヘテロ原子、あるいは2つ、3つ、4つまたは5つの同種ないし異種ヘテロ原子を持つ、5分岐、6分岐または7分岐の単環有機残基があり、その場合窒素、酸素および/または硫黄、さらにはそれらのベンゾ縮合類似物が対象になる。ヘテロシクリル残基の従属基を形成するのは「ヘテロアリール」残基であって、これはヘテロ原子を含む少なくとも1つの環がヘテロ

50

芳香族性であるヘテロシクリルである。各ヘテロアリール残基は非置換のままであるか、あるいは単一置換または多重同種ないし異種置換されている。本発明の意味におけるヘテロシクリル残基の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニルおよび特にモルフォリニルがある。同時にヘテロアリール残基でもあるヘテロシクリルの例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、チエニル、ピリジニルおよび特にピラゾリル、さらにはそれらのベンゾ縮合類似物がある。これらの残基はいずれもそれぞれ非置換のままであるか、あるいは単一置換または多重同種ないし異種置換された状態でもよい。-NR₁SR₁₆も共同でヘテロシクリル環を形成する場合、この該環は主としてピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルフォリニル残基となる。

10

【0017】

「(C₁-6-アルキル)-C₃-8-シクロアルキル」、「(C₁-6-アルキル)-ヘテロシクリル」および「(C₁-6-アルキル)-アリール」の表現は、本発明の目的においては、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリール残基がC₁-6-アルキル基を媒介にこの残基によって置換された化合物に結合していることを意味している。

【0018】

「アルキル」、「アルカニル」、「アルケニル」、「アルキニル」および「シクロアルキル」の関係では、「置換された」の概念は、本発明の意味においては水素原子の例えば、F、Cl、Br、I、-CN、-NC、NH₂、NH-アルキル、NH-アリール、NH-アルキル-アリール、NH-ヘテロシクリル、NH-アルキル-OH、N(アルキル)₂、N(アルキル-アリール)₂、N(ヘテロシクリル)₂、N(アルキル-OH)₂、NO、NO₂、SH、S-アルキル、S-アリール、S-アルキル-アリール、S-ヘテロシクリル、S-アルキル-OH、S-アルキル-SH、OH、O-アルキル、O-アリール、O-アルキル-アリール、O-ヘテロシクリル、O-アルキル-OH、CHO、C(=O)C₁-6-アルキル、C(=S)C₁-6-アルキル、C(=O)アリール、C(=S)アリール、C(=O)C₁-6-アルキル-アリール、C(=S)C₁-6-アルキル-アリール、C(=O)-ヘテロシクリル、C(=S)-ヘテロシクリル、CO₂H、CO₂-アルキル、CO₂-アルキル-アリール、C(=O)NH₂、C(=O)NH-アルキル、C(=O)NH-アリール、C(=O)NH-ヘテロシクリル、C(=O)N(アルキル)₂、C(=O)N(アルキル-アリール)₂、C(=O)N(ヘテロシクリル)₂、SO-アルキル、SO₂-アルキル、SO₂-アルキル-アリール、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃-アルキル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルによる置換のことである。その場合、多重置換された残基とは、異原子または同一原子において多重に、例えば二重または三重に置換された、例えばCF₃または-CH₂CF₃のように同じC原子において三重に、または-CH(OH)-CH=CCl-CH₂Clのように異なった位置で置換された残基のことである。多重置換は同種または異種置換基で行うことができる。本発明の目的には、置換されたアルキルとしてはCF₃、-CH₂-OHおよび-CH₂-C(=O)O-エチルが、置換されたシクロアルキルとしてはシクロプロピル-2-カルボン酸およびシクロプロピル-2-カルボン酸エチルエステルが特に好ましい。

20

30

40

【0019】

「アリール」、「ヘテロシクリル」および「ヘテロアリール」の関係では、「単一置換」または「多重置換」とは、環系の1つまたは複数の水素原子を適当な置換基によって単一的に、または多重に、例えば二重、三重または四重に置換することである。この適当な置換基とは、「アリール」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロアリール」の関係では、明細書の別な箇所、または請求項で定義付けされていない限りは、同一原子または場合によっては異原子におけるF、Cl、Br、I、-CN、-NC、NH₂、NH-アルキル、NH-アリール、NH-アルキル-アリール、NH-ヘテロシクリル、NH-アルキル-OH、N(アルキル)₂、N(アルキル-アリール)₂、N(ヘテロシクリル)₂、N(アルキル-OH)₂、NO、NO₂、SH、S-アルキル、S-シクロアルキル、S-

50

アリール、S - アルキル - アリール、S - ヘテロシクリル、S - アルキル - OH、S - アルキル - SH、OH、O - アルキル、O - シクロアルキル、O - アリール、O - アルキル - アリール、O - ヘテロシクリル、O - アルキル - OH、CHO、C(=O)C₁₋₆-アルキル、C(=S)C₁₋₆-アルキル、C(=O)アリール、C(=S)アリール、C(=O)C₁₋₆-アルキル - アリール、C(=S)C₁₋₆-アルキル - アリール、C(=O) - ヘテロシクリル、C(=S) - ヘテロシクリル、CO₂H、CO₂-アルキル、CO₂-アルキル - アリール、C(=O)NH₂、C(=O)NH-アルキル、C(=O)NH-アリール、C(=O)NH-ヘテロシクリル、C(=O)N(アルキル)₂、C(=O)N(アルキル-アリール)₂、C(=O)N(ヘテロシクリル)₂、S(O)-アルキル、S(O)-アリール、SO₂-アルキル、SO₂-アリール、SO₂NH₂、SO₃H、CF₃、=O、=S、アルキル、シクロアルキル、アリールおよび/またはヘテロシクリルである(その場合、必要に応じて置換基自体が置換されることがある)。なお、多重置換は同一または異種の置換基によって行われる。

【0020】

「ベンゾ縮合」とは、本発明の目的からすれば、ベンゼン環が他の環において縮合されていることを意味している。

【0021】

本発明の意味における医薬に利用可能な塩とは、医薬目的の使用で、特に哺乳動物および/または人間への適用において生理学上相容性のある、本発明に基づく、一般式(I)を持つ化合物の塩のことである。そのような医薬に利用可能な塩は、例えば無機酸または有機酸によって、あるいは本発明に基づく化合物がカルボン酸の場合は塩基によって形成することができる。

【0022】

本発明に基づく、一般式(I)を持つ化合物の医薬用に利用可能な塩は、主として塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸によって形成される。本発明に基づく化合物がカルボン酸の場合、医薬に利用可能な塩は、例えば炭酸水素ナトリウムまたはカルボン酸ナトリウムのような塩基による置換でも形成することができる。形成される塩の主なものは、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、カルボン酸塩、炭酸水素塩、ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩およびグルタミン酸塩、あるいはナトリウム塩である。また、例えば水溶液から結晶化して得ることのできる、本発明に基づく化合物の水化物も同様に好ましい。

【0023】

本発明に基づく化合物はいずれも、少なくとも1つの不斉中心を、すなわちR₂およびNH-R₁で置換される式(I)の炭素原子を含んでいる。したがって、本発明に基づく一般式(I)の化合物は、それぞれのラセミ化合物、純対掌体および/またはジアステレオマーの形態を、あるいはこの対掌体とジアステレオマーとの混合体の形態を取ることができる。つまり、当該物質自体のままでも、あるいはまたこれら化合物の医薬用に利用可能な塩としても使用できる。混合体は、任意の混合比の立体異性体とすることができる。純対掌体としては、一般構造(I)を持つ化合物が特に好ましい。

【0024】

下記の構造的特徴を持つ一般式(I)の化合物が優先的に使用される:

R₁は、アリールまたはヘテロシクリルであり;

R₂は、-(C=O)R₆またはC₃₋₆-シクロアルキルであり;

R₃、R₄およびR₅は、互いに独立してH、C₁₋₆-アルキル、-(CH₂)_m-O-R₉、ただしm=1または2、-(CH₂)_p-S_q-(CH₂)_r-R₁₀、ただしp=1または2、q=1およびr=0、1または2、-(CH₂)₅-C(=O)OR₁₁、ただしs=0、1または2であり;

R₆は、アリールまたはヘテロシクリルであり;

10

20

30

40

50

R 9 および R 1 0 は、互いに独立して H、C 1 - 6 - アルキルまたはヘテロシクリルであり；

R 1 1 は、H または C 1 - 6 - アルキルである。

【 0 0 2 5 】

特に好ましいのは、下記の一般式 (I) を持つ化合物である：

R 1 は、アリール 1 またはヘテロシクリル 1 であり；

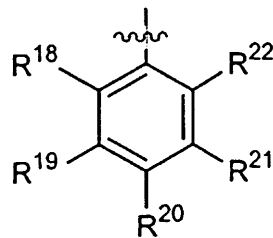
R 2 は、- (C = O) - フェニルまたは - シクロ - C 3 H 4 R 1 7 であり；

R 3、R 4 および R 5 は、互いに独立して H、メチル、- C H 2 - O H、- C H 2 - S - C H 3 または - C H 2 - S - C H 2 - フラン - 2 - イル、- C (= O) O メチル、- C (= O) O エチル、- C H 2 - C (= O) O エチル、ここでアリール 1 の場合

10

【 0 0 2 6 】

【 化 1 3 】



20

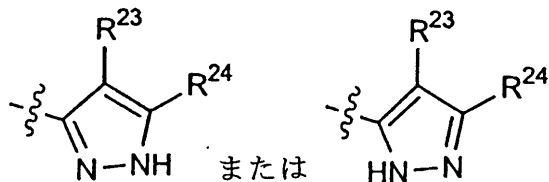
【 0 0 2 7 】

であり；

ヘテロシクリル 1 の場合

【 0 0 2 8 】

【 化 1 4 】



30

【 0 0 2 9 】

であり；

ただし、

R 1 7 は、- C (= O) O H または - C (= O) O - C 1 - 6 - アルキルであり；

R 1 8、R 1 9、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3 および R 2 4 は、互いに独立して H、O H、S H、- O - C 1 - 6 - アルキル、- O アリール、- S - C 1 - 6 - アルキル、- S アリール、F、C l、B r、I、- C N、C 1 - 6 - アルキル、C F 3、C O (= O) H、C O (= O) - C 1 - 6 - アルキルまたは - N = N - アリールである。

【 0 0 3 0 】

40

これらの中で格別に好ましいのは、下記の一般式 (I) を持つ化合物である：

R 2 は、- (C = O) - フェニルまたは - シクロ - C 3 H 4 - C (= O) O エチルであり；

R 3 は、H、メチル、- C H 2 - S - C H 3、- C H 2 - S - C H 2 - フラン - 2 - イル または - C H 2 - C (= O) O エチルであり；

R 4 は、H、メチル、- C H 2 - O H、- C (= O) O メチルまたは - C (= O) O エチルであり；

R 5 は、H であり；

R 1 8、R 1 9、R 2 0、

R 2 1 および R 2 2 は、互いに独立して H、- O フェニル、F、C l、B r、- C N、メ

50

チルおよびCF₃であり；ただし、残基R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁およびR₂₂の少なくとも3つはHであり；

R₂₃およびR₂₄は、互いに独立してH、OH、-S-メチル、-CN、CO(=O)-エチルまたは-N=N-フェニルである。

【0031】

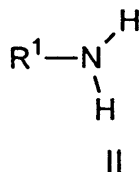
本発明の代表的で有利な化合物は、5-[1-(2-クロル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル、5-[1-(4-クロル-2-メチル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル、5-[1-(4-クロル-2-フロル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル、5-[1-(4-クロル-2-メチル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステルのほか、医薬に利用可能なそれらの塩、特に塩化水素酸塩を含む基から選択される。

【0032】

本発明は、さらに、一般式(II)のアミン、すなわち

【0033】

【化15】

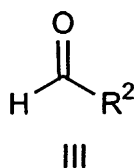


【0034】

で表わされ、その際R₁が上記と同様に定義づけられるアミンが、一般式(III)、すなわち

【0035】

【化16】

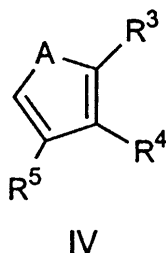


【0036】

で表わされ、その際R₂が上記と同様に定義づけられるアルデヒド、および一般式(IV)、すなわち

【0037】

【化17】



【0038】

で表わされ、その際A、R₃、R₄およびR₅が上記と同様に定義つけられるヘテロ環化

合物によって酸の存在下で反応されることを特徴とする、上記と同様に定義づけされる一般式 (I) の化合物を製造するための方法にも関する。

【0039】

使用される酸は無機または有機のプロトン酸またはルイス酸である。反応は、好ましくは、有機酸、例えば酢酸、トリフルオル酢酸またはメタンスルホン酸の存在下で、なかでもトリフルオル酢酸の存在下で行われる。

【0040】

本発明に基づく製造方法は、反応薬が十分に溶けているのであれば、いずれの溶剤中においても実施可能である。溶剤としては有機溶剤、例えばジクロルメタンが、あるいは特にアセトニトリルが優先的に使用される。

10

【0041】

本発明に基づく方法は、温度 0 ~ 100 で、特に 15 ~ 50 で行うのが目的になっている。反応時間は、好ましくは 15 分 ~ 12 時間として、それぞれの条件の要求に適合させることができる。

【0042】

本発明に基づく方法で使用される一般構造式 (II) のすべてのアミン、一般構造式 (III) のアルデヒドおよび一般構造式 (IV) のチオフェンまたはフランは市場から購入可能であるが、従来技術水準による公知の方法に従って製造することもできる。

【0043】

本発明に基づく方法は、一般式 (I) を持つ本発明に基づく化合物群の平行的な合成法として半自動方式または完全自動方式で行うことも可能なので、一般式 (I) を持つ本発明に基づく化合物が少なくとも 1 つ、好ましくは 80、特に好ましくは 160 (あるいはその整数倍) 含まれている物質グループを容易に製造することができる。

20

【0044】

本発明の目的に沿う「物質グループ」とは、同一またはほぼ同一の反応条件のもと反応薬を 1 つまたは複数個変えて製造した化合物群のことである。そのような物質グループの中に、グループ構成物質を個別の純化合物として、あるいはまたそれら化合物の混合物として含ませることもできる。この物質グループを用いて、例えば医学的検査を 1 つまたは複数の試験管内検査方法により完全自動方式で行なうことができる。

【0045】

本発明に基づく一般式 (I) の化合物は、物質本体としてだけでなく、塩の形態としても単離することができる。一般式 (I) の物質は、通例、上記本発明の方法での置換および続いての従来法での加工により得られる。そのようにして得られた化合物は、次に、例えば無機酸または有機酸の添加により、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、炭酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、マンデル酸、フマル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸またはアスパラギン酸の添加により対応の塩に移行させることができる。このような形成塩の主なものは、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩およびグルタミン酸塩である。本発明に基づく一般式 (I) の化合物がカルボン酸である限り、塩の形成は生理学的相容性のある塩基、例えば NaHCO_3 または炭酸ナトリウムの添加によって実現することができる。カルボン酸の場合特にナトリウム塩の形成が好ましい。特に好ましい塩化水素酸塩の形成は、適当な有機溶剤中に溶かした塩基 (I) に塩化トリメチルシリル (TMSCl) を添加することによっても達成できる。

30

【0046】

一般式 (I) の化合物が、本発明に基づく製造方法によりそれらのラセミ化合物として、あるいはそれらの様々な対掌体および/またはジアステレオマーの混合物として得られる限り、これらの混合物は周知の、従来技術水準の方法によって分離することができる。適当な方法としては、なかでもクロマトグラフィー分離法が、その中でも特に常圧または加圧下での液体クロマトグラフィー法、好ましくは MPLC 法および HPLC 法が、ある

40

50

いはまた分別結晶法がある。その場合、特に個々の対掌体は、例えばHPLCによりキラル相において、またはキラル酸、例えば(+) - 酒石酸、(-) - 酒石酸または(+)-10 - カンファースルホン酸によって、あるいは、それが酸である限りはキラル塩基、例えばブルチンまたは(-) - エフェドリンによって形成されたジアステレオマー塩の結晶化により互いに分離させることができる。

【0047】

以上のほか、上記の通り定義づけられた本発明に基づく一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩のそれぞれ少なくとも1つを包含する医薬も本発明の対象である。その場合、本発明に基づく医薬に含まれる本発明に基づく化合物は、純粋な異性体化合物、特に純粋な対掌体化合物または純粋なジアステレオマー化合物、あるいはまたラセミ化合物混合物または非ラセミ化合物混合物の形態を取ることができる。ただし、当該医薬は薬学的に許容し得る、本発明に基づく化合物の塩、特に塩化水素酸塩またはナトリウム塩を含んでいるのが好ましい。

10

【0048】

さらに、それぞれのジアステレオマーまたは対掌体だけでなく、ラセミ化合物または対掌体の混合物も含めた、本発明に基づく一般式(I)を持つ少なくとも1つの化合物を、遊離塩基または遊離酸の形態で、あるいは生理学的相容性のある酸または塩基によって形成される塩、特に塩化水素酸塩およびナトリウム塩の形態で、苦痛治療用医薬の製造のために使用することも本発明の対象である。本発明に基づく化合物は鎮痛効果を有することが実証されており、ナトリウムチャンネルの結合位置2(BTX結合位置)に対し高い親和性を持っている。

20

【0049】

本発明に基づく一般式(I)の化合物は、BTX結合位置への結合が際立っていることから、別な適応症への使用にも適していることが明らかになった。したがって、一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を、局所麻酔薬、不整脈治療用医薬、制吐剤、向知性薬の製造において、および/または心臓血管疾患、尿失禁、下痢、掻痒症および/または炎症治療用医薬の製造において、および/またはうつ病および/またはアルコール、ドラッグおよび/または薬物乱用の治療用医薬および/または覚醒増進用医薬の製造において使用することも本発明の対象である。

【0050】

さらに、少なくとも1つの、上記定義づけされた一般式(I)の化合物またはその薬学的に許容し得る塩および単一または複数の医薬用助剤を含む医薬用調合物も本発明の対象である。

30

【0051】

本発明に基づく医薬および医薬用調合物は、液状、半固形または固形薬剤として、および例えば、注入溶液、滴下液、液汁、シロップ、スプレー液、懸濁液、顆粒、錠剤、小丸薬、経皮治療用医薬、カプセル、絆創膏、座薬、軟膏、クリーム、ローション、ゲル、エマルジョンまたはエアゾールの形態に調製できて投与できるが、少なくとも1つの、本発明に基づく一般式(I)を持つ化合物のほかに、ガレノス式の助剤分類で言えば、例えば基剤、充填剤、溶剤、希釈剤、界面活性剤、染料、防腐剤、崩壊剤、平滑剤、潤滑剤、芳香剤および/または結合剤のような医薬用助剤も含んでいる。これらの助剤としては、例えば次のものが使用できる：水、エタノール、2 - プロパノール、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グルコース、フルクトース、ラクトース、サッカロース、デキストロース、糖蜜、澱粉、改質澱粉、ゼラチン、ソルビット、イノシット、マンニット、微結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロース、シェラック、セチルアルコール、ポリビニルピロリドン、パラフィン、ワックス、天然ゴム、合成ゴム、アラビヤゴム、アルギン酸塩、デキストラン、飽和、不飽和脂肪酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、食用油、ごま油、ヤシ油、落花生油、大豆油、レクチン、乳酸ナトリウム、ポリオキシ

40

50

エチレン脂肪酸エステル、ポリプロピレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビン酸、安息酸、クエン酸、アスコルビン酸、タンニン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、二酸化珪素、酸化チタン、二酸化チタン、硫酸マグネシウム、硫酸亜鉛、硫酸カルシウム、炭酸カリウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、臭化カリウム、沃化カリウム、滑石、カオリン、ペクチン、クロスポビドン、寒天およびベントナイト。

【0052】

助剤の選択およびその使用量は、医薬が経口、皮下、腸管外、静脈内、腔内、肺内、腹膜内、経皮、筋内、鼻内、口腔内または直腸内に投与されるのか、あるいは局部に、例えば皮膚、粘膜、または眼球に適用されるのかに依存する。経口投与には、なかでも錠剤、糖衣錠、カプセル、顆粒、滴下液、液汁およびシロップなどの調製形態が適しており、腸管外適用、局所適用および吸入式適用には溶液、懸濁液、吸入用への再調製が容易にできるパウダーおよびスプレー液が適している。溶液状デポ剤に、または必要に応じて皮膚浸透促進剤の添加された絆創膏に含ませた、本発明に基づく一般式(I)の化合物は、経皮適用調剤として適している。直腸内、経粘膜、腸管外、経口または経皮での適用が可能な製剤形態であるため、本発明に基づく一般式(I)の化合物の遊離速度を遅らせることができる。

10

【0053】

本発明に基づく医薬および医薬用調合物の製造は、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciencesの医薬科学」(A. R. Gennaro編、第17版、Mack Publishing社、ペンシルベニア州イーストン(Easton, Pa)(1985年))の特に第8部第76~93章に記述されているような、現状レベルの医薬調製技術としてよく知られた手段、装置、方法および手順によって行われる。

20

【0054】

例えば錠剤など固形体の調製には、医薬の作用物質を、すなわち一般式(I)の化合物または医薬上容認できるそれらの塩を、医薬基剤、例えばとうもろこし澱粉、ラクトース、サッカロース、ソルビット、滑石、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウムまたは医薬に利用可能なゴムなど従来の錠剤調合物と、例えば水などの医薬用希釈剤とで顆粒化して、本発明に基づく化合物またはその薬学的に許容し得る塩を均一分布した状態

30

【0055】

患者への作用物質の投与量は幅があつて、患者の体重、年齢および病歴のほか、投与方法、適応症および症状の程度に依存する。通例は、本発明に基づく一般式(I)の化合物のうち少なくとも1種類を、0.1~5000mg/kg体重、とりわけ1~500mg/kg体重、より好ましくは2~250mg/kg体重の用量で適用する。

40

【0056】

以下では本発明を実施例を用いてより詳しく説明する。

【実施例】

【0057】

使用する化学薬品および溶剤は下記製造業者の一家から調達した：Acros社(Geel)、Avocado社(Port of Heysham)、Aldrich社(Deisenhofen)、Fluka社(Seelze)、Lancaster社(Mul

50

heim)、Maybridge社(Tintagel)、Merck社(Darmstadt)、Sigma社(Deisenhofen)、TCI社(日本)。あるいは現状技術レベルの公知の方法により製造した。

【0058】

薄層クロマトグラフィー検査は、E. Merck社/DarmstadtのHPTLC既製プレート、Kieselgel 60 F 254によって行った。

【0059】

各試料はESI-MSおよび/またはNMRにより分析した。重量分析試験(ESI-MS)はFinnegan社の重量分析器LCQ Classicで行った。本発明に基づく化合物の¹H-NMR試験はBruker社の300 MHz DPX Advance NMR器によって行った。

10

(一般作業処方1(AAV1))

ネジ付きガラス製丸底細管(直径16mm、長さ125mm)に手で攪拌器を取り付け、キャップ・ステーション部分を隔膜付きネジ蓋で締めた。細管をロボット1により、20に温度設定した攪拌ブロックに設置した。ロボット2が下記の反応薬をピペットにより順次量り入れた：

1. トリフルオル酢酸およびアミノ成分をそれぞれ0.1Mずつ含む1mlのアセトニトリル溶液；
2. 0.11Mのアルデヒドを含む1mlのアセトニトリル溶液；
3. 0.3Mのフラン/チオフェンを含む1mlのアセトニトリル溶液。

20

【0060】

反応混合物を一攪拌ブロックにおいて40で600分間攪拌した。その後反応溶液を濾過ステーションで濾過した。その際、細管を1.5mlの7.5%NaHCO₃溶液により2回洗浄した。

【0061】

試料を留め金に取り付け、手で加工装置に設置した。その反応混合物に渦動装置上で2mlの酢酸エチルを混ぜ合わせ、振盪させた。相の境界を形成するために、遠心分離機で短時間遠心分離し。相の境界を光学的に検出して有機相をピペットで取り出した。次のステップでは水相に新たに2mlの酢酸エチルを加え、振盪および遠心分離させ、有機相をピペットで取り出した。有機相を一緒にして、2.4gのMgSO₄(顆粒状)により乾燥させた。溶剤は真空遠心分離機で除去した。各試料をESI-MSおよび/またはNMRで分析した。

30

【0062】

自動化合成の方法により、試料間すべてについて処理の均等性および極めてコンスタントな反応経過が保証される。

【0063】

表1に化合物を幾つか例示した。

【0064】

【表1】

例	名称	算出質量	実測質量
A	5-[1-(2-クロル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	384.83	384.0/386.1
B	5-[1-(4-クロル-2-メチル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	397.85	398.1/400.2
C	5-[1-(4-クロル-2-フルオル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル	401.82	400.4/402.5
D	5-[1-(4-クロル-2-フルオル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル	411.88	410.3/412.1/ 414.1

10

【0065】

例 名称 算出質量 実測質量

A 5-[1-(2-クロル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル 384.83 384.0/386.1

B 5-[1-(4-クロル-2-メチル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル 397.85 398.1/400.2

C 5-[1-(4-クロル-2-フルオル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸メチルエステル 401.82 400.4/402.5

20

D 5-[1-(4-クロル-2-フルオル-フェニルアミノ)-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-メチル-フラン-3-カルボン酸エチルエステル 411.88 410.3/412.1/414.1

(薬理学試験)

ナトリウムチャンネルの結合位置2における結合試験(BTX結合)

ナトリウムチャンネルの結合位置2はいわゆるパトラコトキシニン(BTX)結合位置である。配位子としては、[3H]-パトラコトキシニンA20-安息香酸塩(調液中10nM)を使用した。このイオンチャンネル粒子(シナプトソーム)は、GrayおよびWhittakerの方法によりラットの脳皮質から濃縮したものである(E.G.GrayおよびV.P.Whittaker、「解剖学ジャーナル」(1962年)79~88ページ)。ベラトリジン(調液中0.3mM)の存在下で測定される放射能は非特殊結合と定義づけされる。培養は25で120分行った。分析条件はPauwels、Leyse nおよびLaduronによって公表された条件(P.J.Pauwels、J.E.Leyse nおよびP.M.Laduron、「ヨーロッパ薬理学ジャーナル」(1986年)291~298ページ)に一致させた。

30

【0066】

この結合位置におけるKD値は24.63±1.56nMである(N=2、すなわち、二重平行試験で行われた独立して2つのシリーズ試験からの平均値±SEM)。

【0067】

選択した化合物についてBTX結合の実測値を表2に例示した。

40

【0068】

【表2】

例	BTX結合(10μM)
C	57%
D	37%
B	55%
A	40%

【0069】

50

例 B T X 結合 (1 0 μ M)
C 5 7 %
D 3 7 %
B 5 5 %
A 4 0 %

(本 発 明 に 基 づ く 医 薬 の 医 薬 組 成)

1 g の 5 - [1 - (4 - クロル - 2 - フルオル - フェニルアミノ) - 2 - オキソ - 2 - フェニル - エチル] - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボン酸メチルエステルの塩酸塩を注射用水 1 l に室温で溶かし、続いて塩化ナトリウムを添加して等張条件に合わせた。

【国際公開パンフレット】

(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
28. November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/094802 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 307/68, A61K 31/341, A61P 29/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05542

(22) Internationales Anmeldedatum: 21. Mai 2002 (21.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 101 25 145.9 22. Mai 2001 (22.05.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAUL, Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE); PRZEWOSNY, Michael [DE/DE]; Saermundplatz 3, 52062 Aachen (DE)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AI, AG, AL, AM, AU, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TL, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TT, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

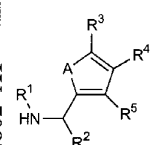
Veröffentlicht: mit internationalem Recherchenbericht vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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



(54) Title: SUBSTITUTED C-FURAN-2-YL-METHYLAMINE AND C-THIOPHEN-2-YL-METHYLAMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE C-FURAN-2-YL-METHYLAMIN- UND C-THIOPHEN-2-YL-METHYLAMIN-DERIVATIVE



(57) Abstract: The invention relates to substituted C-furan-2-yl-methylamine and C-thiophen-2-yl-methylamine derivatives of general formula (I), a method for the production thereof, medicaments and pharmaceutical compositions containing said derivatives, and the use of the same for producing anaesthetics, for producing a local anaesthetic, an anti-arrhythmic agent, an anti-emetic agent, a nootropic agent and/or a medicament for the treatment and/or the prophylaxis of cardiovascular diseases, urinary incontinence, diarrhoea, pruritus and/or inflammations, and/or a medicament for treating depression, and/or the misuse of alcohol and/or drugs and/or medicines, and/or a medicament for increasing vigilance.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte C-Furan-2-yl-methylamin- und C-Thiophen-2-yl-methylamin-Derivate der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Schmerzmitteln, zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmissbrauch und/oder eines Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung.

WO 02/094802 A1

Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(GRA 3024)

Substituierte C-Furan-2-yl-methylamin- und C-Thiophen-2-yl-
5 methylamin-Derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte C-Furan-2-yl-methylamin-
und C-Thiophen-2-yl-methylamin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung,
sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen
10 sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Schmerzmitteln, zur
Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines
Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur
Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, von
Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines
15 Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol-
und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines
Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in
20 der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut
wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Be-
handlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei
hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für
den Patienten zu verstehen ist.

25 Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster
Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten
Nebenwirkungen, wie z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung,
Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei
30 neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere
Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

WO 02/094802

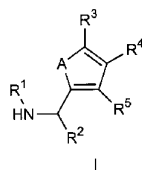
PCT/EP02/05542

2

Opiode entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an zellmembranständige Rezeptoren, die zu der Familie der so genannten G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Neben diesen gibt es weitere Rezeptoren sowie Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und der Schmerzweiterleitung beteiligt sind, beispielsweise die sogenannte Batrachotoxin-(BTX)-Bindungsstelle (= Bindungsstelle 2) des Natriumkanals.

Der vorliegenden Erfindung liegt als eine Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie – ggf. auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen – eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen.

Die Aufgabe wird durch Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gelöst, die analgetisch wirksam sind und eine hohe Affinität zu der BTX-Bindungsstelle des Natriumkanals aufweisen. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um substituierte C-Furan-2-yl-methylamin und C-Thiophen-2-yl-methylamin-Derivate der Formel (I)



worin

25 A O oder S bedeutet;
 R¹ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
 R² -C(=O)R⁶ oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

3

- R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR^7 , SR^8 , NO_2 , C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R^9$, mit $m = 1, 2, 3$ oder 4 und $n = 0, 1, 2, 3$ oder 4 , $-(CH_2)_p-S_q-(CH_2)_r-R^{10}$, mit $p = 1, 2, 3$ oder 4 , $q = 1$ oder 2 und $r = 0, 1, 2, 3$ oder 4 , $-(CH_2)_s-C(=O)OR^{11}$, mit $s = 0, 1, 2, 3$ oder 4 , $-C(=O)R^{12}$ oder $-C(=S)R^{13}$ bedeuten;
- R^6 Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- R^7 und R^8 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeuten;
- R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder $-C(=O)R^{14}$ bedeuten;
- R^{11} H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeutet;
- R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $-NR^{15}R^{16}$ bedeuten;
- R^{14} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten; und
- R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten, oder $-NR^{15}R^{16}$ zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis; wobei N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin und N-(Cyclopropyl-2-furanyl-methyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin ausgenommen sind.
- Folgende Racemate von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind als solche im Stand der Technik beschrieben, ohne daß ihre Verwendung in

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

4

einem Arzneimittel oder zur Herstellung irgendeines Arzneimittels offenbart werden würde:

- 1,2-Di-2-furanyl-2-(phenylamino)-ethanon (K. G. Lewis und
C. E. Mulquiney, *Aust. J. Chem.* (1990), 655-663);
- 5 1,2-Di-2-furanyl-2-[[4-methylphenyl]amino]-ethanon (K. Heyms und W.
Stumme, *Chem. Ber.* (1956) 2833-2844);
1,2-Di-2-furanyl-2-(pyrazinylamino)-ethanon;
5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-ethyl-4-
pyridinamin und
- 10 5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-methyl-4-
pyridinamin (*Chemical Abstract* 115, 273468).
Diese Verbindungen sind daher insoweit ebenfalls Gegenstand der
vorliegenden Erfindung, als erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer
Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel und pharmazeutische
- 15 Zusammensetzungen sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines
Schmerzmittels, zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines
Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder
eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
cardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus
- 20 und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von
Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder
Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur
Vigilanzsteigerung betroffen sind.
- 25 Ferner sind im Stand der Technik folgende Racemate von Verbindungen
der allgemeinen Formel (I) und ihre Verwendung als Arzneimittel oder zur
Herstellung von Arzneimitteln beschrieben:
N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin,
N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin und
- 30 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin (US
3,890,445; US 3,816,457; J. M. Grisar et al., *J. Med. Chem.* (1976) 365-
369).

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

5

Diese Verbindungen sind daher insoweit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, als erfindungsgemäße Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung eines Schmerzmittels, zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur Vigilanzsteigerung betroffen sind.

Die Begriffe "Alkyl", "C₁₋₁₂-Alkyl", "C₁₋₈-Alkyl" bzw. "C₁₋₆-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein können, mit (wie im Fall von C₁₋₁₂-Alkyl) 1 bis 12 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12), mit (wie im Fall von C₁₋₁₂-Alkyl) 1 bis 8 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8) bzw. mit (wie im Fall von C₁₋₈-Alkyl) 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) C-Atomen, d.h. C₁₋₁₂-Alkanyle, C₁₋₈-Alkanyle bzw. C₁₋₆-Alkanyle, C₂₋₁₂-Alkenyle, C₂₋₈-Alkenyle bzw. C₂₋₆-Alkenyle und C₂₋₁₂-Alkinyle, C₂₋₈-Alkinyle bzw. C₂₋₆-Alkinyle. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinyle" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf, während "Alkanyle" gesättigt sind. Vorteilhaft steht Alkyl für Alkanyl und ist aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl und tert-Butyl umfaßt.

"C₃₋₈-Cycloalkyl" (bzw. "Cycloalkyl") bedeutet im Sinne dieser Erfindung einen cyclischen gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoff-Rest mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, wobei der Rest unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert und ggf. benzokondensiert sein kann. Beispielhaft steht Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl,

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

6

Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopropyl-2-carbonsäure und Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester. Der ggf. substituierte Cyclopropylrest wird auch als *cyclo*-C₃H₅ bezeichnet.

5

Unter dem Ausdruck "Aryl" ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ein Rest zu verstehen, der aus der Gruppe, die Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl und Biphenyl umfaßt, ausgewählt ist und unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise steht Aryl für einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituierten Phenylrest.

10

15

20

25

30

Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen monocyclischen oder polycyclischen organischen Rest, in dem mindestens ein Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, das/die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt ist/sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne dieser Erfindung sind monocyclische fünf-, sechs- oder siebengliedrige organische Reste mit 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, bei dem/denen es sich um Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel handelt, und deren benzokondensierte Analoga. Eine Untergruppe der Heterocyclyl-Reste bilden die "Heteroaryl"-Reste, bei denen es sich um solche Heterocyclyle handelt, in denen der mindestens eine Cyclus, der das/die Heteroatom/e enthält, heteroaromatisch ist. Jeder Heteroaryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

7

gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuryl, Piperidinyl, Piperazinyl und insbesondere Morpholinyl. Beispiele für Heterocyclyle, die zugleich Heteroaryl-Reste darstellen, sind

5 Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Furanyl, Thienyl, Pyridinyl und insbesondere Pyrazolyl sowie deren benzokondensierte Analoga. Alle diese Reste können jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Wenn $-NR^{15}R^{16}$

10 zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden, so ist dieser Ring vorzugsweise ein Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl- oder Morpholinyl-Rest.

Die Ausdrücke "(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₆-Cycloalkyl", "(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl" und "(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß der Cycloalkyl-, Heterocyclyl- bzw. Aryl-Rest über eine C₁₋₆-Alkyl-Gruppe an

15 die mit ihm substituierte Verbindung gebunden ist.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkinyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffatoms durch beispielsweise F,

20 Cl, Br, I, -CN, -NC, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-

25 Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NH-Aryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂-Alkyl-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an

30 verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

8

im Falle von CF_3 oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung sind CF_3 , $-\text{CH}_2-\text{OH}$ und $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{Oethyl}$ als substituiertes Alkyl sowie Cyclopropyl-2-carbonsäure und Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester als substituiertes Cycloalkyl.

In Bezug auf "Aryl", "Heterocyclyl" sowie "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "einfach substituiert" oder "mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Heterocyclyl" oder "Heteroaryl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, NH_2 , NH-Alkyl , NH-Aryl , NH-Alkyl-Aryl , NH-Heterocyclyl , NH-Alkyl-OH , N(Alkyl)_2 , N(Alkyl-Aryl)_2 , N(Heterocyclyl)_2 , N(Alkyl-OH)_2 , NO , NO_2 , SH , S-Alkyl , S-Cycloalkyl , S-Aryl , S-Alkyl-Aryl , S-Heterocyclyl , S-Alkyl-OH , S-Alkyl-SH , OH , O-Alkyl , O-Cycloalkyl , O-Aryl , O-Alkyl-Aryl , O-Heterocyclyl , O-Alkyl-OH , CHO , $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{Aryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{-Heterocyclyl}$, $\text{C}(=\text{S})\text{-Heterocyclyl}$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{CO}_2\text{-Alkyl-Aryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Alkyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHAryl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH-Heterocyclyl}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N(Alkyl)}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N(Alkyl-Aryl)}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{N(Heterocyclyl)}_2$, S(O)-Alkyl , S(O)-Aryl , $\text{SO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-Aryl}$, SO_2NH_2 , SO_3H , CF_3 , $=\text{O}$, $=\text{S}$; Alkyl , Cycloalkyl , Aryl und/oder Heterocyclyl ; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten.

"Benzokondensiert" bedeutet für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß ein Benzol-Ring an einen anderen Cycloalkyl ankondensiert ist.

- Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I), die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch –
- 5 insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen - verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren oder für den Fall, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Carbonsäuren sind, mit
- 10 Basen gebildet werden.
- Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure,
- 15 Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen um Carbonsäuren, können die pharmazeutisch annehmbaren Salze auch durch Umsetzung mit Basen, wie z.B.
- 20 Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gebildet werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate bzw. um Natrium-
- 25 Salze. Ebenfalls bevorzugt sind die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z.B. durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.
- Alle erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein Asymmetriezentrum, nämlich das mit R^2 und $NH-R^1$ substituierte
- 30 Kohlenstoffatom der Formel (I). Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereomeren oder in Form von

WO 02/094802

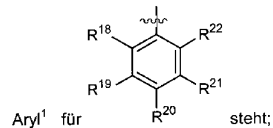
PCT/EP02/05542

10

- Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen. Bevorzugt liegen die
- 5 Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) als enantiomerenreine Verbindungen vor.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die dadurch gekennzeichnet sind, daß

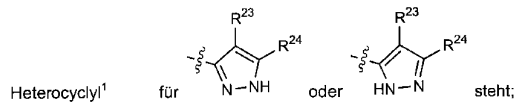
- 10 R^1 Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
 R^2 $-(C=O)R^6$ oder C_{3-5} -Cycloalkyl bedeutet;
 R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, $-(CH_2)_m-O-R^9$,
mit $m = 1$ oder 2 , $-(CH_2)_p-S_q-(CH_2)_r-R^{10}$, mit $p = 1$ oder 2 , $q = 1$ und $r = 0, 1$ oder 2 , $-(CH_2)_s-C(=O)OR^{11}$, mit $s = 0, 1$ oder 2 bedeuten;
- 15 R^6 Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl oder Heterocyclyl bedeuten; und
 R^{11} H oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet.
- 20 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
worin
 R^1 Aryl¹ oder Heterocyclyl¹ bedeutet;
 R^2 $-(C=O)$ -Phenyl oder $-cyclo-C_3H_4R^{17}$ bedeutet;
 R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander H, Methyl, $-CH_2-OH$, $-CH_2-S-$
25 CH_3 oder $-CH_2-S-CH_2-furan-2-yl$, $-C(=O)OMethyl$, $-C(=O)Oethyl$,
 $-CH_2-C(=O)Oethyl$ bedeuten;



WO 02/094802

PCT/EP02/05542

11



R¹⁷ -C(=O)OH oder -C(=O)O-C₁₋₆-Alkyl bedeutet; und
 R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, OH,
 SH, -O-C₁₋₆-Alkyl, -OAr^{yl}, -S-C₁₋₆-Alkyl, -SAr^{yl}, F, Cl, Br, I, -CN, C₁₋₆-
 5 Alkyl, CF₃, CO(=O)H, CO(=O)-C₁₋₆-Alkyl oder -N=N-Ar^{yl} bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind unter diesen solche Verbindungen der
 allgemeinen Formel (I), worin

- R² -C(=O)-Phenyl oder -cyclo-C₃H₄-C(=O)Oethyl bedeutet;
 10 R³ H, Methyl, -CH₂-S-CH₃, -CH₂-S-CH₂-furan-2-yl oder -CH₂-
 C(=O)Oethyl bedeutet;
 R⁴ H, Methyl, -CH₂-OH, -C(=O)OMethyl oder -C(=O)Oethyl bedeutet;
 R⁵ H bedeutet;
 R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, -OPhenyl, F, Cl, Br,
 15 -CN, Methyl und CF₃ bedeuten, wobei mindestens 3 der Reste R¹⁸,
 R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² H bedeuten; und
 R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, OH, -S-Methyl, -CN, CO(=O)-
 Ethyl oder -N=N-Phenyl bedeuten.

- 20 Beispielhafte und vorteilhafte Verbindungen der vorliegenden Erfindung
 sind aus der Gruppe ausgewählt, die
 5-[1-(2-Chlor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-
 carbonsäureethylester;
 5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-
 25 furan-3-carbonsäuremethylester;
 5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-
 furan-3-carbonsäuremethylester; und
 5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-
 furan-3-carbonsäureethylester;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

12

umfaßt sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, insbesondere ihre Hydrochloride.

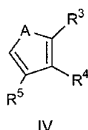
- Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen und wie oben definierten Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Amin der allgemeinen Formel (II)



- worin R^1 wie oben definiert ist,
mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel (III)



worin R^2 wie oben definiert ist,
und einem Heterocyclus der allgemeinen Formel (IV)



- worin A, R^3 , R^4 und R^5 wie oben definiert sind,
in Gegenwart einer Säure umgesetzt werden.

- Bei der eingesetzten Säure handelt es sich um eine anorganische oder organische Protonen- oder Lewis-Säure. Bevorzugt wird die Reaktion in Gegenwart einer organischen Säure, z.B. Essigsäure, Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure, insbesondere Trifluoressigsäure, durchgeführt.
- Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann in jedem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem die Reaktanten sich aus-

reichend lösen. Bevorzugt sind als Lösungsmittel organische Solventien, z.B. Dichlormethan oder insbesondere Acetonitril.

Die erfindungsgemäßen Verfahren werden zweckmäßig bei einer
5 Temperatur von 0 bis 100 °C, insbesondere bei 15 bis 50°C durchgeführt.
Die Reaktionszeit beträgt vorzugsweise 15 Minuten bis 12 Stunden und kann den jeweiligen Erfordernissen angepaßt werden.

Alle in den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Amine der
10 allgemeinen Struktur (II), die Aldehyde der allgemeinen Struktur (III) und die Thiophene bzw. Furane der allgemeinen Struktur (IV) sind käuflich erhältlich oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder
15 vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durchgeführt werden, so daß auch Substanzbibliotheken ohne weiteres hergestellt werden können, die mindestens eine Verbindung und vorzugsweise
20 mindestens 80 und insbesondere 160 erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (oder ein ganzzahliges Vielfaches davon) enthalten.

Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird unter einer
25 "Substanzbibliothek" eine Gruppe von Verbindungen verstanden, die nach dem gleichen Verfahren unter gleichen oder nahezu gleichen Reaktionsbedingungen und unter Variation eines Reagenzes oder mehrerer Reagenzien hergestellt werden. Eine solche Substanzbibliothek kann die Bibliotheksmitglieder sowohl als einzelne reine Verbindungen als auch als
30 Mischung dieser Verbindungen enthalten. Mit Hilfe dieser Substanzbibliothek kann beispielsweise ein medizinisches Screening in einem oder mehreren in-vitro-Screening-Verfahren in automatisierter Form durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können sowohl in Substanz als auch als Salz isoliert werden. Die Substanzen der allgemeinen Formel (I) werden üblicherweise nach Umsetzung gemäß dem

5 oben dargelegten erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnenen Verbindungen können dann beispielsweise durch Versetzen mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,

10 Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate,

15 Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Soweit es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) um Carbonsäuren handelt, kann die Salzbildung durch Zugabe einer physiologisch verträglichen Base, z.B. NaHCO_3 oder Natriumcarbonat, herbeigeführt werden; für die Carbonsäuren ist

20 insbesondere die Bildung des Natriumsalzes bevorzugt. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann insbesondere auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelösten Base (I) mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) herbeigeführt werden.

25 Soweit die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u.a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-

30 Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei

können insbesondere einzelne Enantiomeren z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, oder – sofern es sich um Säuren handelt – mit chiralen Basen, etwa Brucin oder (-)-Ephedrin, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

Darüber hinaus ist ein Arzneimittel, das mindestens eine der erfindungsgemäßen und wie oben definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umfaßt, Gegenstand der Erfindung. Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel als isomerenreine, insbesondere enantiomerenreine bzw. diastereomerenreine, Verbindungen, aber auch als racemisches oder nicht-racemisches Gemisch vorliegen. Bevorzugt ist dabei, daß das Arzneimittel ein pharmazeutisch annehmbares Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen enthält, insbesondere ein Hydrochlorid oder ein Natriumsalz.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel (I), einschließlich ihrer Diastereomeren oder Enantiomeren, auch als Racemate oder Enantiomergemisch, in Form ihrer freien Base oder Säure oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure bzw. Base gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes und des Natriumsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als analgetisch wirksam erwiesen und weisen eine hohe Affinität zur Bindungsstelle 2 des Natriumkanals (BTX-Bindungsstelle) auf.

Aufgrund der ausgeprägten Bindung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) an die BTX-Bindungsstelle hat sich auch herausgestellt, daß diese Verbindungen auch für die Verwendung hinsichtlich weiterer Indikationen geeignet sind. Daher ist ein weiterer

Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder von ihren pharmazeutisch annehmbaren Salzen zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums, eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von 5 kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe, Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur 10 Vigilanzsteigerung.

Darüber hinaus sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung der wie oben definierten allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch 15 annehmbaren Salze und einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in 20 Form von z.B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermalen therapeutischen Systemen, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen 25 Verbindung der allgemeinen Formel (I) je nach galenischer Form pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein: 30 Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine,

- Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte
- 5 Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerystearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylenfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid,
- 10 Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.
- 15 Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf der Haut, den Schleimhäuten
- 20 bzw. an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich u.a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der
- 25 allgemeinen Formel (I) in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder perkutan anwendbare Zubereitungs-
- 30 Formel (I) verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's
5 Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff
10 des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat,
15 Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier
20 verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des
25 erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komprimiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

30 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des

Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel (I) appliziert.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

10 **Beispiele**

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von einem der folgenden Anbieter erworben: Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan; oder nach allgemeinen im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt.

Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert. Massenspektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) wurden mit einem Massenspektrometer der Fa. Finnegan, LCQ Classic durchgeführt. ¹H-NMR-Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einem 300 MHz DPX Advance NMR-Gerät der Fa. Bruker durchgeführt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1)

30 Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde manuell mit einem Rührer versehen und auf einer Capper-Station mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das

Röhrchen wurde von einem Roboter 1 in einen auf 20°C temperierten Rührblock gestellt. Ein Roboter 2 pipettierte nacheinander die folgenden Reagenzien hinzu:

- 5 1. 1 ml einer Lösung, die Trifluoressigsäure und die Aminokomponente jeweils 0,1M enthielt, in Acetonitril
2. 1 ml einer 0,11 M Aldehyd-Lösung in Acetonitril
3. 1 ml einer 0,3 M Furan/Thiophen-Lösung in Acetonitril.

- 10 Das Reaktionsgemisch wurde bei 40°C in einem der Rührblöcke 600 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an einer Filtrations-Station abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült.

- 15 Das Rack mit den Proben wurde manuell auf die Aufarbeitungsanlage gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, 20 zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

- 25 Durch die automatisierte Synthese ist eine Gleichbehandlung aller Proben sowie eine ausgesprochen konstante Reaktionsführung gewährleistet.

Einige Beispielsverbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1

Beispiel	Name	Berechnete Masse	Gefundene Masse
A	5-[1-(2-Chlor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester	383,83	384,0/386,1
B	5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester	397,85	398,1/400,2
C	5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester	401,82	400,4/402,5
D	5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester	411,88	410,3/412,1/ 414,1

Pharmakologische Untersuchungen

Bindungsuntersuchungen am Natriumkanal - Bindungsstelle 2 (BTX-Bindung):

5 Die Bindungsstelle 2 des Natriumkanals ist die sogenannte Batrachotoxin- (BTX-)Bindungsstelle. Als Ligand wurde [³H]-Batrachotoxinin A20 α -Benzoat (10 nM im Ansatz) eingesetzt. Diese Ionenkanal-Partikel (Synaptosomen) wurden aus dem Ratten-Cerebrocortex nach Gray und
10 Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker, *J. Anat.* (1962) 79-88) angereichert. Als unspezifische Bindung ist die Radioaktivität definiert, die in Gegenwart von Veratridin (0,3 mM im Ansatz) gemessen wird. Die Inkubation erfolgte bei 25°C für 120 min. Die Assaybedingungen entsprachen denen der Veröffentlichung von Pauwels, Leysen und Laduron
15 (P.J. Pauwels, J.E. Leysen und P.M. Laduron, *Eur. J. Pharmacol.* (1986) 291-298).

Der K_D -Wert für diese Bindungsstelle liegt bei $24,63 \pm 1,56$ nM. (N = 2, d.h. Mittelwerte \pm SEM aus 2 unabhängigen Versuchsreihen, die in Zweifach-
20 Parallelversuchen durchgeführt worden sind).

Die experimentellen Werte der BTX-Bindung für ausgewählte Beispielsverbindungen sind in Tabelle 2 wiedergegeben:

25 Tabelle 2

Beispiel	BTX-Bindung (10 μ M)
C	57%
D	37%
B	55%
A	40%

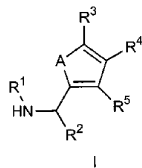
**Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen
Arzneimittels**

- 1 g des Hydrochlorids von 5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

Ansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,

5



worin

10

A O oder S bedeutet;

R¹ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

15

R² -C(=O)R⁶ oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;

20

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR⁷, SR⁸, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-R⁹, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_p-S_q-(CH₂)_r-R¹⁰, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_s-C(=O)OR¹¹, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R¹² oder -C(=S)R¹³ bedeuten;

25

R⁶ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

25

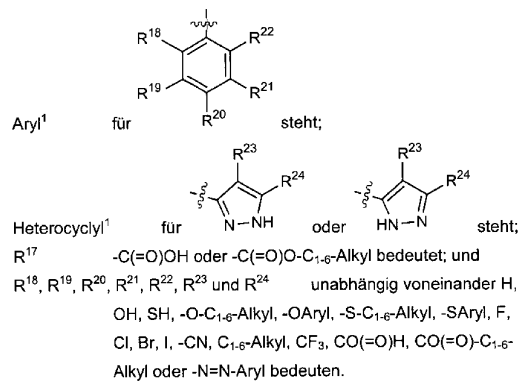
- R^7 und R^8 unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeuten;
- 5 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder -C(=O)R¹⁴ bedeuten;
- R^{11} H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;
- 10 R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder -NR¹⁵R¹⁶ bedeuten;
- 15 R^{14} unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten; und
- 20 R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten, oder
-NR¹⁵R¹⁶ zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- 25 in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
- wobei die Racemate folgender Verbindungen ausgenommen sind:
- 30 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;
N-(Cyclopropyl-2-furanyl-methyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;
1,2-Di-2-furanyl-2-(phenylamino)-ethanon;

- 1,2-Di-2-furanyl-2-[(4-methylphenyl)amino]-ethanon;
 1,2-Di-2-furanyl-2-pyrazinylamino)-ethanon;
 5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-ethyl-4-
 pyridinamin;
 5
 5-Chlor-N-[cyclopropyl[5-(2-ethoxyethyl)-2-thienyl]methyl]-6-methyl-
 4-pyridinamin;
 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin;
 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin;
 und
 10
 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin.
2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
 R¹ Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
 R² -(C=O)R⁶ oder C₃₋₆-Cycloalkyl bedeutet;
 15
 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, -(CH₂)_m-
 O-R⁹, mit m = 1 oder 2, -(CH₂)_p-S_q-(CH₂)_r-R¹⁰, mit p = 1
 oder 2, q = 1 und r = 0, 1 oder 2, -(CH₂)_s-C(=O)OR¹¹,
 mit s = 0, 1 oder 2 bedeuten;
 R⁶ Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
 20
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder
 Heterocyclyl bedeuten; und
 R¹¹ H oder C₁₋₆-Alkyl bedeutet.
3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
 25
 gekennzeichnet, daß
 R¹ Aryl¹ oder Heterocyclyl¹ bedeutet;
 R² -(C=O)-Phenyl oder -*cyclo*-C₃H₄R¹⁷ bedeutet;
 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, Methyl, -CH₂-OH,
 -CH₂-S-CH₃ oder -CH₂-S-CH₂-furan-2-yl, -
 30
 C(=O)OMethyl, -C(=O)Oethyl, -CH₂-C(=O)Oethyl
 bedeuten;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

27



4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß
- 10 R² -(C=O)-Phenyl oder -*cyclo*-C₃H₄-C(=O)Oethyl
 bedeutet;
- R³ H, Methyl, -CH₂-S-CH₃, -CH₂-S-CH₂-furan-2-yl oder
 -CH₂-C(=O)Oethyl bedeutet;
- 15 R⁴ H, Methyl, -CH₂-OH, -C(=O)OMethyl oder
 -C(=O)Oethyl bedeutet;
- R⁵ H bedeutet;
- R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, -OPhenyl, F,
 Cl, Br, -CN, Methyl und CF₃ bedeuten, wobei
 mindestens 3 der Reste R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² H
 20 bedeuten; und
- R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, OH, -S-Methyl, -CN,
 CO(=O)-ethyl oder -N=N-Phenyl bedeuten.
5. Verbindung nach Anspruch 1, oder ein pharmazetisch annehmbares
 25 Salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt ist aus:

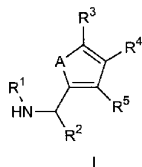
WO 02/094802

PCT/EP02/05542

28

5-[1-(2-Chlor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester;
 5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester;
 5-[1-(4-Chlor-2-fluor-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester; und
 5-[1-(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester.

- 10 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon,



15 worin

- A O oder S bedeutet;
 R¹ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
 R² -C(=O)R³ oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;
 20 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR⁷, SR⁸, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-R⁹, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_p-S_q-(CH₂)_r-R¹⁰, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_s-C(=O)OR¹¹, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R¹² oder -C(=S)R¹³ bedeuten;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

29

- R^6 Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeutet;
 R^7 und R^8 unabhängig voneinander H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ bedeuten;
 5 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, Heterocyclyl oder $C(=O)R^{14}$ bedeuten;
 R^{11} H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$ bedeutet;
 R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$,
 10 Heterocyclyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ oder $-NR^{15}R^{16}$ bedeuten;
 R^{14} unabhängig voneinander $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten; und
 15 R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, $C_{1-6}\text{-Alkyl}$, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeuten, oder
 $-NR^{15}R^{16}$ zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
 20 in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis; wobei die Racemate von N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin und N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin ausgenommen sind;
 25

dadurch gekennzeichnet, daß

ein Amin der allgemeinen Formel (II)



WO 02/094802

PCT/EP02/05542

30

worin R^1 wie oben in diesem Anspruch definiert ist,

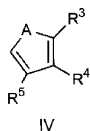
mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel (III)



5

worin R^2 wie oben in diesem Anspruch definiert ist,

und einem Heterocyclus der allgemeinen Formel (IV)



10

worin A, R^3 , R^4 und R^5 wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

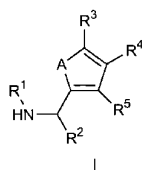
in Gegenwart einer Säure umgesetzt werden.

- 15 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure Trifluoressigsäure ist.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel und bei einer Temperatur von 0° bis 100° C
- 20 ausgeführt wird.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

31



worin

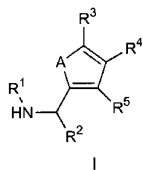
- 5 A O oder S bedeutet;
 R¹ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-
 Heterocyclyl bedeutet;
 R² -C(=O)R⁹ oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;
 10 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN,
 OR⁷, SR⁸, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-
 Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl,
 Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH₂)_m-O-
 (CH₂)_n-R⁹, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder
 4, -(CH₂)_p-S_q-(CH₂)-R¹⁰, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1
 15 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_s-C(=O)OR¹¹, mit
 s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R¹² oder -C(=S)R¹³
 bedeuten;
 R⁶ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-
 Heterocyclyl bedeutet;
 20 R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-
 Cycloalkyl bedeuten;
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
 Aryl, Heterocyclyl oder -C(=O)R¹⁴ bedeuten;
 R¹¹ H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;
 25 R¹² und R¹³ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
 -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl,
 Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder -NR¹⁵R¹⁶
 bedeuten;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

32

- R¹⁴ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeuten; und
- 5 R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten, oder
- NR¹⁵R¹⁶ zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden; in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder
- 10 Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis; wobei die Racemate folgender Verbindungen ausgenommen sind:
- N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;
- 15 N-(Cyclopropyl-2-furanyl-methyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;
- N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin;
- N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin; und
- N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin.
- 20 10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



25 worin

- A O oder S bedeutet;
- R¹ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

WO 02/094802

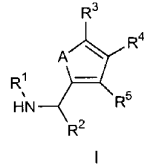
PCT/EP02/05542

33

- R^2 $-C(=O)R^6$ oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeutet;
 R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN,
 OR^7 , SR^8 , NO_2 , C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}$ -
 Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl,
 5 Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl, $-(CH_2)_m-O-$
 $(CH_2)_n-R^9$, mit $m = 1, 2, 3$ oder 4 und $n = 0, 1, 2, 3$ oder
 4 , $-(CH_2)_p-S_q-(CH_2)-R^{10}$, mit $p = 1, 2, 3$ oder 4 , $q = 1$
 oder 2 und $r = 0, 1, 2, 3$ oder 4 , $-(CH_2)_s-C(=O)OR^{11}$, mit
 10 $s = 0, 1, 2, 3$ oder 4 , $-C(=O)R^{12}$ oder $-C(=S)R^{13}$
 bedeuten;
 R^6 Aryl, Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-
 Heterocyclyl bedeutet;
 R^7 und R^8 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-8} -
 Cycloalkyl bedeuten;
 15 R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 Aryl, Heterocyclyl oder $C(=O)R^{14}$ bedeuten;
 R^{11} H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeutet;
 R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl,
 20 Heterocyclyl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $-NR^{15}R^{16}$
 bedeuten;
 R^{14} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl
 bedeuten; und
 25 R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 $-(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl,
 Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,
 oder
 $-NR^{15}R^{16}$ zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
 30 in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder
 Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren
 oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

zur Herstellung eines Schmerzmittels.

11. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



5

worin

- A O oder S bedeutet;
- 10 R¹ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- R² -C(=O)R⁶ oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;
- R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OR⁷, SR⁸, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_n-R⁹, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_p-S_q-(CH₂)_r-R¹⁰, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_s-C(=O)OR¹¹, mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R¹² oder -C(=S)R¹³ bedeuten;
- 15 R⁶ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeuten;
- 20 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder C(=O)R¹⁴ bedeuten;
- R¹¹ H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

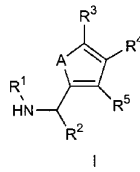
35

- R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 -(C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, -(C_{1-6} -Alkyl)-Aryl,
 Heterocyclyl, -(C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl oder $-NR^{15}R^{16}$
 bedeuten;
- 5 R^{14} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 -(C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder -(C_{1-6} -Alkyl)-Aryl
 bedeuten; und
- R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 -(C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, -(C_{1-6} -Alkyl)-Aryl,
 10 Heterocyclyl oder -(C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten,
 oder
 $-NR^{15}R^{16}$ zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder
 Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren
 oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
- 15 wobei die Racemate von N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-
 dihydro-2-oxazolamin und N-(Cyclopropyl-2-furanylmethyl)-4,5-
 dihydro-2-oxazolamin ausgenommen sind;
- zur Herstellung eines Lokalanästhetikums, eines Antiarrhythmikums,
 20 eines Antiemetikums, eines Nootropikums und/oder eines
 Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
 kardiovaskulären Erkrankungen, von Harninkontinenz, Diarrhöe,
 Pruritus und/oder Entzündungen und/oder eines Arzneimittels zur
 Behandlung von Depressionen und/oder Alkohol- und/oder Drogen-
 und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder eines Arzneimittels zur
 25 Vigilanzsteigerung.
12. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend
 mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines
 30 ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

36



worin

- 5 A O oder S bedeutet;
 R¹ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-
 Heterocyclyl bedeutet;
 R² -C(=O)R⁶ oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;
 10 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN,
 OR⁷, SR⁸, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, -(C₁₋₆-
 Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl,
 Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -(CH₂)_m-O-
 (CH₂)_n-R⁹, mit m = 1, 2, 3 oder 4 und n = 0, 1, 2, 3 oder
 4, -(CH₂)_p-S_q-(CH₂)_r-R¹⁰, mit p = 1, 2, 3 oder 4, q = 1
 15 oder 2 und r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_s-C(=O)OR¹¹, mit
 s = 0, 1, 2, 3 oder 4, -C(=O)R¹² oder -C(=S)R¹³
 bedeuten;
 R⁶ Aryl, Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -(C₁₋₆-Alkyl)-
 Heterocyclyl bedeutet;
 20 R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-
 Cycloalkyl bedeuten;
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
 Aryl, Heterocyclyl oder C(=O)R¹⁴ bedeuten;
 R¹¹ H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl bedeutet;
 25 R¹² und R¹³ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
 -(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl,
 Heterocyclyl, -(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder -NR¹⁵R¹⁶
 bedeuten;

WO 02/094802

PCT/EP02/05542

37

- R^{14} unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ bedeuten; und
- 5 R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-}C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, Aryl, $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, Heterocyclyl oder $-(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclyl}$ bedeuten, oder
- $\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$ zusammen einen Heterocyclyl-Ring bilden;
- 10 in Form ihres Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis; wobei die Racemate folgender Verbindungen ausgenommen sind:
- 15 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;
N-(Cyclopropyl-2-furanyl-methyl)-4,5-dihydro-2-oxazolamin;
N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyridinamin;
N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepinamin; und
- 20 N-(Cyclopropyl-2-thienylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2-azocinamin;
- und mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 02/05542
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D307/68 A61K31/341 A61P29/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 68616 A (DREWES MARK WILHELM ;ERDELEN CHRISTOPH (DE); FEUCHT DIETER (DE); L) 20 September 2001 (2001-09-20) page 7; examples 21-23 Beispiel II-8	1-12
X	US 3 890 445 A (BLOHM THOMAS R ET AL) 17 June 1975 (1975-06-17) cited in the application the whole document	1-12
X	US 3 816 457 A (BLOHM T ET AL) 11 June 1974 (1974-06-11) cited in the application the whole document	1-12

	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed ** 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 compared with one or more other search documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 October 2002		05/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goss, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/05542

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PETASIS N A ET AL: "One-step three-component reaction among organoboronic acids, amines and salicylaldehydes" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 42, no. 4, 22 January 2001 (2001-01-22), pages 539-542, XP004314729 ISSN: 0040-4039 claim 43	1
E	WO 02 44171 A (ENGLBERGER WERNER; PRZEWOSNY MICHAEL (DE); MAUL CORINNA (DE); GRUE) 6 June 2002 (2002-06-06) the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/05542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 0168616	A	20-09-2001	DE 10012820 A1 20-09-2001			
			AU 4833001 A 24-09-2001			
			WO 0168616 A1 20-09-2001			
US 3890445	A	17-06-1975	US 3816457 A 11-06-1974			
			AU 469726 B 19-02-1976			
			AU 6250973 A 15-05-1975			
			CA 1018170 A1 27-09-1977			
			DE 2365006 A1 18-07-1974			
			FR 2213063 A1 02-08-1974			
			GB 1417030 A 10-12-1975			
			IL 43704 A 30-11-1976			
			JP 49095966 A 11-09-1974			
			JP 56047186 B 07-11-1981			
			ZA 7308704 A 25-09-1974			
			US 3816457	A	11-06-1974	AU 469726 B 19-02-1976
						AU 6250973 A 15-05-1975
CA 1018170 A1 27-09-1977						
DE 2365006 A1 18-07-1974						
FR 2213063 A1 02-08-1974						
GB 1417030 A 10-12-1975						
IL 43704 A 30-11-1976						
JP 49095966 A 11-09-1974						
JP 56047186 B 07-11-1981						
US 3890445 A 17-06-1975						
ZA 7308704 A 25-09-1974						
WO 0244171	A	06-06-2002				DE 10059864 A1 13-06-2002
						AU 2073502 A 11-06-2002
			WO 0244171 A1 06-06-2002			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/05542

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANWENDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D307/68 A61K31/341 A61P29/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprofil (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprofil gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 68616 A (DREWES MARK WILHELM ;ERDELEN CHRISTOPH (DE); FEUCHT DIETER (DE); L) 20. September 2001 (2001-09-20) Seite 7; Beispiele 21-23 Beispiel II-8	1-12
X	US 3 890 445 A (BLOHM THOMAS R ET AL) 17. Juni 1975 (1975-06-17) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
X	US 3 816 457 A (BLOHM T ET AL) 11. Juni 1974 (1974-06-11) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgestellt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *S* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht korreliert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der für zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 nahelegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
25. Oktober 2002		05/11/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2340, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bevollmächtigter Goss, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 02/05542

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PETASIS N A ET AL: "One-step three-component reaction among organoboronic acids, amines and salicylaldehydes" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 42, Nr. 4, 22. Januar 2001 (2001-01-22), Seiten 539-542, XP004314729 ISSN: 0040-4039 Anspruch 43 ----	1
E	WO 02 44171 A (ENGLBERGER WERNER ; PRZEWOSNY MICHAEL (DE); MAUL CORINNA (DE); GRUE) 6. Juni 2002 (2002-06-06) das ganze Dokument -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungen
PCT/EP 02/05542

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung		
WO 0168616 A	20-09-2001	DE 10012820 A1	20-09-2001		
		AU 4833001 A	24-09-2001		
		WO 0168616 A1	20-09-2001		
US 3890445 A	17-06-1975	US 3816457 A	11-06-1974		
		AU 469726 B	19-02-1976		
		AU 6250973 A	15-05-1975		
		CA 1018170 A1	27-09-1977		
		DE 2365006 A1	18-07-1974		
		FR 2213063 A1	02-08-1974		
		GB 1417030 A	10-12-1975		
		IL 43704 A	30-11-1976		
		JP 49095966 A	11-09-1974		
		JP 56047186 B	07-11-1981		
		ZA 7308704 A	25-09-1974		
		US 3816457 A	11-06-1974	AU 469726 B	19-02-1976
				AU 6250973 A	15-05-1975
CA 1018170 A1	27-09-1977				
DE 2365006 A1	18-07-1974				
FR 2213063 A1	02-08-1974				
GB 1417030 A	10-12-1975				
IL 43704 A	30-11-1976				
JP 49095966 A	11-09-1974				
JP 56047186 B	07-11-1981				
US 3890445 A	17-06-1975				
ZA 7308704 A	25-09-1974				
WO 0244171 A	06-06-2002			DE 10059864 A1	13-06-2002
				AU 2073502 A	11-06-2002
		WO 0244171 A1	06-06-2002		

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/06	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 23/02	A 6 1 P 23/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/26	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/30	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/32	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
// C 0 7 B 61/00	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, P T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 マウル・コリンナ

ドイツ連邦共和国、アーヘン、オッペンホッフアレー、83-85

(72) 発明者 プルツェヴォスニイ・ミヒャエル

ドイツ連邦共和国、アーヘン、ズーエルモントプラッツ、3

Fターム(参考) 4C037 MA01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA03 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA15
 ZA20 ZA36 ZA71 ZA72 ZA81 ZA89 ZB11 ZC39 ZC41
 4H039 CA71 CD10 CL25