

WO 2010/012812 A1

---

(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  
4. Februar 2010 (04.02.2010)

  
**PCT**


  
**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer**  
**WO 2010/012812 A1**

---

(51) Internationale Patentklassifikation:	C07D 223/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01) C07D 225/06 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)	(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP2009/059899	(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum:	30. Juli 2009 (30.07.2009)	
(25) Einreichungssprache:	Deutsch	
(26) Veröffentlichungssprache:	Deutsch	
(30) Angaben zur Priorität:	10 2008 035 596.8 31. Juli 2008 (31.07.2008) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):	WESTFÄLISCHE WILHELMUS UNIVERSITÄT MÜNSTER [DE/DE]; Schlossplatz 2, 48149 Münster (DE).	
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):	WÜNSCH, Bernhard [DE/DE]; Borkenfeld 283, 48161 Münster (DE). HASE-BEIN, Peer [DE/DE]; Leberblümchenweg 8, 33803 Steinhagen (DE). SCHEPMANN, Dirk [DE/DE]; Kanalstraße 57, 48149 Münster (DE).	
(74) Anwalt:	MICHALSKI HÜTTERMANN & PARTNER PATENTANWÄLTE; Neuer Zollhof 2, 40221 Düsseldorf (DE).	
<b>Veröffentlicht:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)</li> <li>— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)</li> </ul>		

**BENZAZEPINE UND BENAZOCINE ALS SIGMA-REZEPTORLIGANDEN**

Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate benzoannelierter Stickstoff-Heterocyclen sowie Arzneimittel enthaltend Derivate benzoannelierter Stickstoff-Heterocyclen.

Die  $\sigma$ -Rezeptoren stellen eine relativ junge und noch weitgehend unerforschte Rezeptorklasse dar, die in  $\sigma_1$ - und  $\sigma_2$ -Rezeptoren unterteilt werden. Im Organismus kommen  $\sigma_1$ - und  $\sigma_2$ -Rezeptoren im zentralen Nervensystem sowie in peripheren Geweben weit verbreitet vor. Des weiteren weisen einige Tumorarten eine außerordentlich hohe  $\sigma$ -Rezeptordichte auf.

Die endogenen Liganden der  $\sigma$ -Rezeptoren wurden bislang noch nicht zweifelsfrei identifiziert. Auch der Signaltransduktionsmechanismus beider Subtypen wurde bisher nicht eindeutig geklärt.

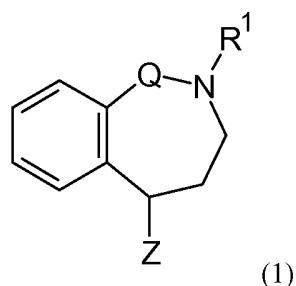
Es ist jedoch bekannt, dass Liganden der  $\sigma$ -Rezeptoren antipsychotische Eigenschaften aufweisen können. Insbesondere die Affinität von Neuroleptika wie Haloperidol zu den  $\sigma$ -Rezeptoren macht die  $\sigma$ -Rezeptoren interessant für eine Reihe potentieller therapeutischer Anwendungsgebiete.

Es besteht daher ein Bedarf an Agonisten der  $\sigma$ -Rezeptoren.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als pharmazeutische Wirkstoffe insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems verwendbar sind.

Diese Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) wie nachstehend angegeben und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester:

- 2 -



worin:

Q ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend  $-(CH_2)_n-$  wobei n ist 1 oder 2 und/oder  $-CH=CH-;$

Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, Phenyl und/oder  $-X\text{-}Phenyl;$

X ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend O, S, NH,  $NR^4$ ,  $C(OR^2)R^3$  und/oder  $-(CH_2)_n-$  wobei n ist 1, 2, 3 oder 4;

$R^1$  ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H,  $C_1\text{-}C_{20}\text{-Alkyl}$ ,  $C_2\text{-}C_{20}\text{-Alkenyl}$ ,  $C_3\text{-}C_{10}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $C_6\text{-}C_{10}\text{-Aryl}$ ,  
 Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
 Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
 Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
 Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
 Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S,  
wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
COO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), COO(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), COO(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), COO(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl),  
COO(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), C(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), C(O)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder C(O)(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sind jeweils gleich oder unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl,  
Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder  
Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S,  
wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann,

- 4 -

R<sup>4</sup> ist C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl.

Es wurde überraschend gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zu den σ-Rezeptoren aufweisen können.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ergibt sich hierbei dadurch, dass die Verbindungen eine Wirkung bei neuropsychiatrischen Erkrankungen und/oder Demenzerkrankungen zeigen können.

Der Begriff "C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl" umfasst, wenn nicht anders angegeben, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl umfassend, wenn nicht anders angegeben, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl Heptyl, Isoheptyl, Octyl, Isooctyl, 2-Ethylhexyl, Neooctyl, Nonyl, Isononyl, Neononyl, Decyl, Isodecyl und/oder Neodecyl.

Bevorzugte C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-Gruppen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Isohexyl, Isoheptyl, Isooctyl, Isononyl und/oder Isodecyl.

Der Begriff "C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl" umfasst, wenn nicht anders angegeben, geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl umfassend, wenn nicht anders angegeben, geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylgruppen umfassen eine Doppelbindung, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Allyl, But-1-enyl, But-2-enyl, But-3-enyl, 1-Methylallyl, 2-Methyl-allyl, 1,1-Dimethylallyl, 1,2-Dimethylallyl, 1-Ethylallyl, 2-Ethylallyl, 1-Methylbut-2-enyl, 2-Methylbut-2-enyl, 1-Methylbut-2-10-enyl, 3-Methylbut-2-enyl, 1-Methylbut-3-enyl, 3-Methylbut-2-enyl, 3-Methyl-but-3-enyl, Pent-1-enyl-, Pent-2-enyl, Pent-3-enyl, Pent-4-enyl, 1,3-Dimethylbut-2-enyl, 2,3-Dimethylbut-2-enyl, 1-Ethylbut-2-enyl, 1,1,2-Trimethylallyl, 1-Propylallyl, 4-Methylpent-2-enyl, 2-Ethylpent-2-enyl, 4,4-Dimethylpent-2-enyl, Hex-2-enyl, Hex-3-enyl, Hept-2-enyl, Oct-2-enyl,

- 5 -

Oct-5-enyl, 1,4-Dimethylhex-4-enyl 1,5-Dimethylhex-4-enyl, 1-Pentylallyl, 1-Benzylallyl und/oder 1-Phenylallyl.

Weiter bevorzugte C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenylgruppen sind substituierte Allylreste, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Methylallyl, Dimethylallyl, Ethylallyl, Diethylallyl, Benzylallyl und/oder Phenylallyl, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend 1-Methylallyl, 2-Methylallyl, 1,1-Dimethylallyl, 1,2-Dimethylallyl, 1-Ethylallyl, 2-Ethylallyl, 1-Methylbut-2-enyl, 2-Methylbut-2-enyl, 1-Methylbut-2-10-enyl, 3-Methylbut-2-enyl, 1-Methylbut-3-enyl, 3-Methylbut-2-enyl, 3-Methyl-but-3-enyl, 1,3-Dimethylbut-2-enyl, 2,3-Dimethylbut-2-enyl, 1-Ethylbut-2-enyl, 1,1,2-Trimethylallyl, 1-Propylallyl, 4-Methylpent-2-enyl, 2-Ethylpent-2-enyl, 4,4-Dimethylpent-2-enyl, 1,4-Dimethylhex-4-enyl 1,5-Dimethylhex-4-enyl, 1-Pentylallyl, 1-Benzylallyl und/oder 1-Phenylallyl.

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylgruppen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Cyclopentyl und/oder Cyclohexyl.

Unter dem Begriff "C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl" sind aromatische Reste mit 6 bis 10 Kohlenstoff-Atomen zu verstehen. Begriff "Aryl" umfasst bevorzugt Carbocyclen. C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylgruppen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl und/oder Naphthyl, vorzugsweise Phenylgruppen.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxygruppen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Methoxy, Ethoxy, lineares oder verzweigtes Propoxy und/oder Butoxy.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind, wenn nicht abweichend angegeben, unter den Begriffen "Cycloalkylalkyl", "Cycloalkylalkenyl", "Arylalkyl", "Arylalkenyl", "Cycloalkenylalkyl" und "Heterocyclalkyl" Gruppen zu verstehen, die über den jeweils letztgenannten Teil gebunden sind, beispielsweise ist für das Strukturelement R<sup>1</sup> eine "Cycloalkylalkyl"-Gruppe über den Alkylteil an den Stickstoff gebunden.

Eine Gruppe Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist ist vorzugsweise Phenylalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im

Alkylteil, bevorzugt Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, insbesondere bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Benzyl, Phenylethyl und/oder Phenylbutyl. Hierbei ist die Arylgruppe insbesondere Phenylgruppe vorzugsweise mit einem Fluor substituiert.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind, wenn nicht abweichend angegeben, unter dem Begriff "Heterocyclyl" mono-, bi- oder tricyclische Heterocyclylgruppen umfassend ein, zwei, drei oder vier Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S zu verstehen. Bevorzugte Heterocyclylgruppen sind monocyclische Heterocyclylgruppen. Bevorzugte Heterocyclylgruppen umfassen ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S.

Weiterhin umfasst der Begriff "Heterocyclyl" im Sinne der vorliegenden Erfindung ungesättigte vorzugsweise aromatische und nichtaromatische vorzugsweise gesättigte Ringsysteme. Bevorzugte Heterocyclylgruppen sind Heteroarylgruppen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind, wenn nicht abweichend angegeben, unter dem Begriff "Heteroaryl" mono-, bi- oder tricyclische Heteroarylgruppen umfassend ein, zwei, drei oder vier Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S zu verstehen. Bevorzugte Heteroarylgruppen sind monocyclische Heteroarylgruppen.

Bevorzugte monocyclische Heteroarylgruppen weisen ein Heteroatom auf. Bevorzugte Heterocyclylgruppen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Furanyl, Pyrrolyl, Pyridinyl, und/oder Thienyl. Besonders bevorzugte Heteroarylgruppen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Furanyl und/oder Thienyl.

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, ist vorzugsweise Heteroarylalkyl wobei die Heteroarylalkyl 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Vorzugsweise sind Heteroarylalkylgruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Furanylmethyl, Furanylethyl, Thienyelmethyl und/oder Thienylethyl.

Der Begriff "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl" umfasst im Rahmen der Erfindung vorzugsweise geradkettige oder verzweigte Acylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen. Geeignete C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl-Gruppen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Formyl, Acetyl, Propanoyl, Isopropanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl, Pentanoyl und/oder Isopentanoyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acylrest. Besonders bevorzugt ist Acetyl.

Der Begriff "Halogen" umfasst Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei Fluor oder Chlor insbesondere Fluor bevorzugt sind.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen ist, dass diese eine hohe Affinität für die σ-Rezeptoren, insbesondere den σ<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen können.

Von besonderem Vorteil ist, dass die Auswahl und Struktur von R<sup>1</sup> die Affinität der Bindung an den σ<sub>1</sub>-Rezeptor erhöhen kann. Vorzugsweise weist R<sup>1</sup> eine Länge der Kohlenstoffkette im Bereich von 4 bis 10 Kohlenstoffatomen auf. Der Alkybsubstituent R<sup>1</sup> kann hierbei geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ein aliphatischer Alkyl- oder Alkenylsubstituent. Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> ein Substituent mit einem cyclischen Teil, beispielsweise Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl.

Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 5 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist; Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, vorzugsweise Heteroarylalkyl wobei die Heteroarylalkyl 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S.

- 8 -

Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe ausgewählt aus der Gruppe umfassend n-Butyl und/oder n-Pentyl, insbesondere bevorzugt n-Butyl. Weiter besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, insbesondere bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Isobutyl und/oder Isopentyl, besonders bevorzugt Isopentyl.

Das Strukturelement Q ist in bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen eine Gruppe -CH<sub>2</sub>-.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester 2,5-disubstituierte 2-Benzoazepine.

Das Strukturelement Z ist in besonders bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen ein über eine Gruppe X gebundener Phenylrest.

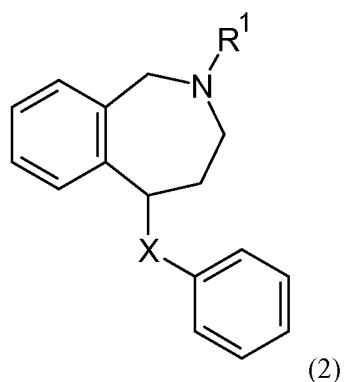
Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere wenn das Strukturelement Q eine Gruppe -CH<sub>2</sub>- ist, eine Substitution mit einem Strukturelement Z, das -X-Phenyl ist, eine erhebliche Steigerung der Affinität und der Selektivität der Verbindungen zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor zur Folge haben kann.

Vorzugsweise weist die Phenylgruppe des Strukturelementes -X-Phenyl keine Substitution auf. Es wird angenommen, dass ein erheblicher Einfluss auf die vorteilhaften Eigenschaften dadurch begründet wird, dass der Phenyl-Substituent der Benzoazepine oder der Benzoazocine keine Substituenten aufweist.

Vorzugsweise weist der kondensierte Benzolring keine Substitution auf. Es wird angenommen, dass ein weiterer erheblicher Einfluss auf die vorteilhaften Eigenschaften dadurch begründet wird, dass der kondensierte Benzolring der Benzoazepine oder der Benzoazocine keine Substituenten aufweist.

- 9 -

Besonders bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende allgemeine Formel (2) auf:



worin:

X ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend NH, NR<sup>4</sup>, O, S und/oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- wobei n ist 1, 2, 3 oder 4;

R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H; C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl;  
Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder

- 10 -

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann;

R<sup>4</sup> ist C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl.

Vorzugsweise weist R<sup>1</sup> eine Länge der Kohlenstoffkette im Bereich von 4 bis 10 Kohlenstoffatomen auf. Der Alkylsubstituent R<sup>1</sup> kann hierbei geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ein aliphatischer Alkyl- oder Alkenylsubstituent. Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> ein Substituent mit einem cyclischen Teil, beispielsweise Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl.

Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl; C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl; Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 5 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist; Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, vorzugsweise Heteroarylalkyl wobei die Heteroarylalkyl 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S.

Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe ausgewählt aus der Gruppe umfassend n-Butyl und/oder n-Pentyl, insbesondere bevorzugt n-Butyl. Weiter besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, insbesondere bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Isobutyl und/oder Isopentyl, besonders bevorzugt Isopentyl.

- 11 -

Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylgruppe. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> verzweigtes C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, insbesondere bevorzugt 3-Methylbut-2-enyl. Weiter vorzugsweise ist R<sup>1</sup> unverzweigtes C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, insbesondere bevorzugt Butenyl.

Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, vorzugsweise Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

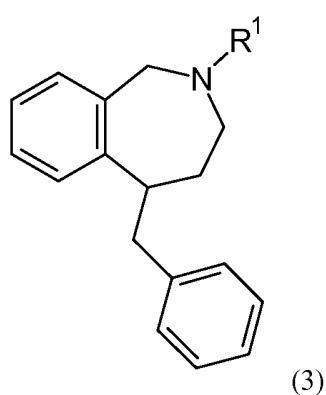
Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl und/oder Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

Vorzugsweise ist das Strukturelement X ausgewählt aus der Gruppe umfassend O, S, NH, NR<sup>4</sup> und/oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- wobei n ist 1, 2, 3 oder 4. Bevorzugt ist das Strukturelement X -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- wobei n ist 1 oder 2, vorzugsweise 1.

Ein großer Vorteil, der dadurch zur Verfügung gestellt werden kann, dass das Strukturelement X -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- wobei n ist 1 oder 2 ist, ist, dass die Verbindungen eine besonders gute Affinität zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen können.

Weiterhin ist von Vorteil, dass eine Gruppe R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann, die Affinität der Verbindungen zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor weiter steigern kann.

Besonders bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende allgemeine Formel (3) auf:



worin:

- R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl,  
Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder  
Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S,

wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.

Vorzugsweise weist R<sup>1</sup> eine Länge der Kohlenstoffkette im Bereich von 4 bis 10 Kohlenstoffatomen auf. Der Alkylsubstituent R<sup>1</sup> kann hierbei geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ein aliphatischer Alkyl- oder Alkenylsubstituent. Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> ein Substituent mit einem cyclischen Teil, beispielsweise Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl.

Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl; C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl; Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 5 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist; Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, vorzugsweise Heteroarylalkyl wobei die Heteroarylalkyl 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S.

Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

In bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen ist X -CH<sub>2</sub>- und R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder

mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere Verbindungen, wobei X ist -CH<sub>2</sub>- und R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann, eine besonders hohe Affinität und Selektivität zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen können.

Ein besonderer Vorteil der Ausführungsformen, in denen das Strukturelement X -CH<sub>2</sub>- ist und R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann, dass diese eine gute Selektivität der Bindung zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor gegenüber der Bindung zum σ<sub>2</sub>-Rezeptor aufweisen können.

In weiter bevorzugten Ausführungsformen ist das Strukturelement R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend n-Butyl, Phenylbutyl, 3-Methylbut-2-enyl, Fluorbenzyl und/oder Cyclohexylmethyl und das Strukturelement X ist -CH<sub>2</sub>-.

Ohne auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu sein wird angenommen, dass die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere auf dem Strukturelement R<sup>1</sup> beruht. Insbesondere eine Kombination eines Strukturelements R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend n-Butyl, Phenylbutyl, 3-Methylbut-2-enyl, Fluorbenzyl und/oder Cyclohexylmethyl mit einem Strukturelement X, das eine CH<sub>2</sub>-Gruppe ist, kann eine vorteilhafte Verbesserung der Affinität und Selektivität zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor zur Verfügung stellen.

- 15 -

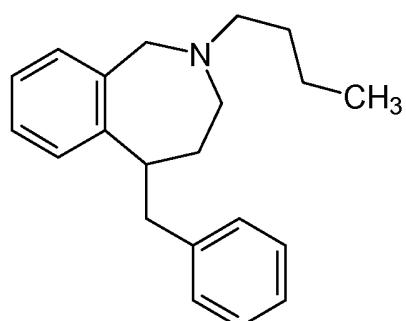
Ohne auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu sein, wird angenommen, dass ein weiterer erheblicher Einfluss auf die vorteilhaften Eigenschaften dadurch begründet wird, dass das Strukturelement -X- Phenyl ist Benzyl der erfindungsgemäßen Verbindungen keine Substituenten aufweisen.

Von Vorteil bei den Ausführungsformen, in denen das Strukturelement X -CH<sub>2</sub>- ist und R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe umfassend n-Butyl, Phenylbutyl, 3-Methylbut-2-enyl, Fluorbenzyl und/oder Cyclohexylmethyl ist, dass diese eine gute Affinität zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen können. Vorteilhafter Weise kann die Affinität zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor im niederen nanomolaren Bereich liegen. Beispielsweise kann der K<sub>i</sub>-Wert als Maß für die Affinität zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor im Bereich von ≥ 0,01 nM bis ≤ 5 μM, vorzugsweise im Bereich von ≥ 0,01 nM bis ≤ 500 nM, bevorzugt im Bereich von ≥ 0,01 nM bis ≤ 100 nM, liegen.

Der K<sub>i</sub>-Wert wurde nach der Methode gemäß C. Maier, B. Wünsch J. Med. Chem. 2002, 45, 438 – 448 und U. Wirt, D. Schepmann, B. Wünsch, Eur. J. Org. Chem.- 2007, 462 – 475 bestimmt, wobei eine Präparation aus Meerschweinchenganzhirn verwendet wurde und als Radioligand [<sup>3</sup>H]-(+)-Pentazocin verwendet wurde, wie in Beispiel 11 beschrieben.

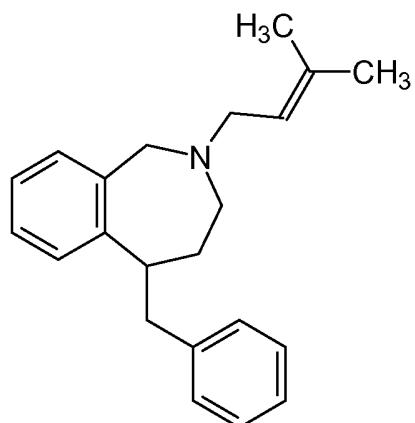
Besonders bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende allgemeine Formel (4) auf:

- 16 -



(4).

Insbesondere bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende allgemeine Formel (5) auf:

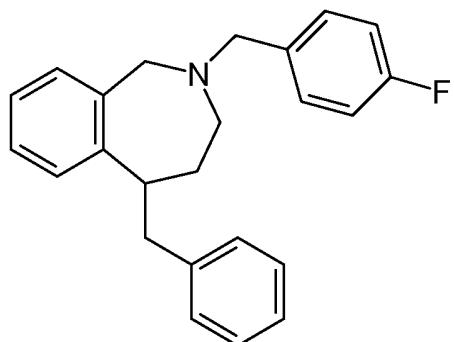


(5).

Verbindungen der Formel (5) können den Vorteil einer besonders guten Selektivität zum  $\sigma_1$ -Rezeptor zur Verfügung stellen.

Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende allgemeine Formel (6) auf:

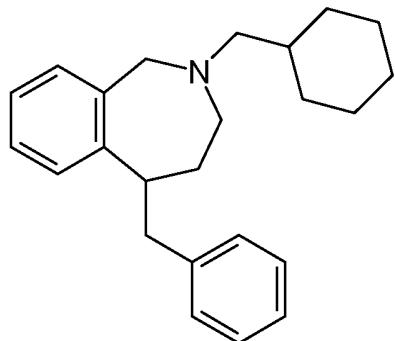
- 17 -



(6).

Verbindungen der Formel (6) können den Vorteil einer besonders guten Selektivität zum  $\sigma_1$ -Rezeptor zur Verfügung stellen.

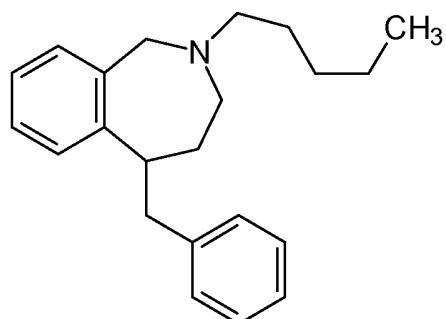
Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende allgemeine Formel (7) auf:



(7).

Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende Formel (8) auf:

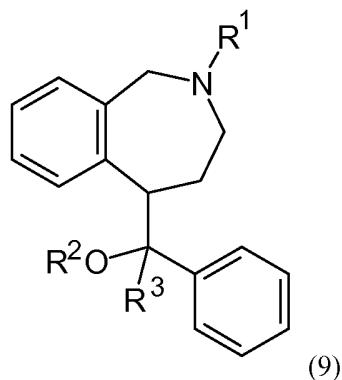
- 18 -



(8).

Das Strukturelement Z ist in weiter bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen ein über eine Gruppe  $-\text{C}(\text{OR}^2)\text{R}^3-$  gebundener Phenylrest.

Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende Formel (9) auf:



(9)

worin:

$\text{R}^1 \text{R}^2, \text{R}^3$  sind jeweils gleich oder unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe umfassend H;  $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl}$ ;  $\text{C}_2\text{-C}_{20}\text{-Alkenyl}$ ;  $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-Cycloalkyl}$ ;  $\text{C}_6\text{-C}_{10}\text{-Aryl}$ ; Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.

Es konnte festgestellt werden, dass Verbindungen, die ein Strukturelement Q, das eine Gruppe -CH<sub>2</sub>- ist, und eine Substitution mit einem Strukturelement Z, das C(OR<sup>2</sup>)R<sup>3</sup>-Phenyl ist, aufweisen eine ebenfalls gute Affinität und/oder Selektivität der Verbindungen zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen können.

Vorzugsweise weist R<sup>1</sup> eine Länge der Kohlenstoffkette im Bereich von 4 bis 10 Kohlenstoffatomen auf. Der Alkylsubstituent R<sup>1</sup> kann hierbei geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ein aliphatischer Alkyl- oder Alkenylsubstituent. Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> ein Substituent mit einem cyclischen Teil, beispielsweise Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl.

Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl; C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylalkyl mit jeweils 5 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Cycloalkylgruppe und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil; Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann; C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Heterocyclalkyl mit jeweils 4 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Heterocyclgruppe und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, vorzugsweise C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Heteroarylalkyl mit jeweils 4 bis 5

- 20 -

Kohlenstoffatomen in der Heteroarylgruppe und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S.

Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

Vorzugsweise ist R<sup>2</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylalkyl mit jeweils 5 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Cycloalkylgruppe und 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und/oder Phenylalkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil.

Besonders bevorzugt ist R<sup>2</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, Methyl und/oder Benzyl.

Vorzugsweise ist R<sup>3</sup> Wasserstoff.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (9) können in Form der Racemate, Diastereomere oder Enantiomerenpaare vorliegen. Die Racemate, Diastereomere oder Enantiomere eines jeden Paares können nach klassischen Methoden, vorzugsweise mittels Hochleistungsflüssigkeitchromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC) getrennt werden.

Die diastereomeren like- oder unlike-konfigurierten Verbindungen unterscheiden sich in bevorzugten Ausführungsformen nur geringfügig in Bezug auf ihre Affinität und/oder Selektivität gegenüber dem σ<sub>1</sub>-Rezeptor.

Es kann jedoch bevorzugt sein, dass die Verbindungen gemäß Formel (9) in Form eines Diastereomers vorliegen.

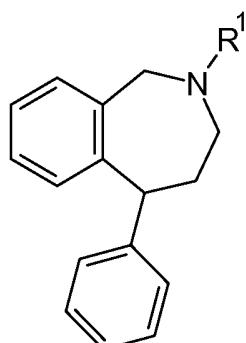
- 21 -

Das Strukturelement Z ist in auch bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen ein über eine Gruppe X gleich NR<sup>4</sup> wobei R<sup>4</sup> ist C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl gebundener Phenylrest.

Es konnte festgestellt werden, dass Verbindungen, die ein Strukturelement Q, das eine Gruppe -CH<sub>2</sub>- ist, und eine Substitution mit einem Strukturelement Z, das NR<sup>4</sup>-Phenyl ist, aufweisen eine ebenfalls gute Affinität und/oder Selektivität der Verbindungen zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen können.

Vorzugsweise ist R<sup>4</sup> in der Gruppe NR<sup>4</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Acyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Acyl, bevorzugt ist Acetyl.

Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende Formel (10) auf:



(10)

worin:

R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H; C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl;  
Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.

Vorzugsweise weist R<sup>1</sup> eine Länge der Kohlenstoffkette im Bereich von 4 bis 10 Kohlenstoffatomen auf. Der Alkylsubstituent R<sup>1</sup> kann hierbei geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ein aliphatischer Alkyl- oder Alkenylsubstituent. Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> ein Substituent mit einem cyclischen Teil, beispielsweise Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl.

Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl; C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl;

Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 5 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist; Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann und/oder

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, vorzugsweise Heteroarylalkyl wobei die Heteroarylalkyl 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S.

- 23 -

Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe ausgewählt aus der Gruppe umfassend n-Butyl und/oder n-Pentyl, insbesondere bevorzugt n-Butyl. Weiter besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, insbesondere bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Isobutyl und/oder Isopentyl, besonders bevorzugt Isopentyl.

Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylgruppe. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> verzweigtes C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, insbesondere bevorzugt 3-Methylbut-2-enyl. Weiter vorzugsweise ist R<sup>1</sup> unverzweigtes C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, insbesondere bevorzugt Butenyl.

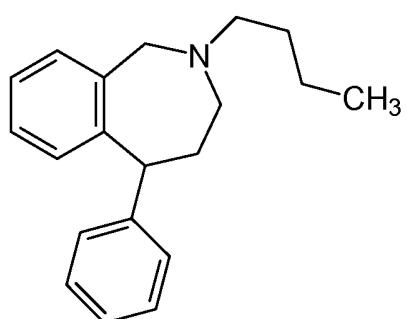
Weiter bevorzugt ist R<sup>1</sup> Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, vorzugsweise Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

Es konnte festgestellt werden, dass insbesondere Verbindungen gemäß der Formel (10), wobei R<sup>1</sup> ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine besonders hohe Affinität und Selektivität zum σ<sub>1</sub>-Rezeptor aufweisen können.

Eine bevorzugte Verbindung und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende Formel (11) auf:

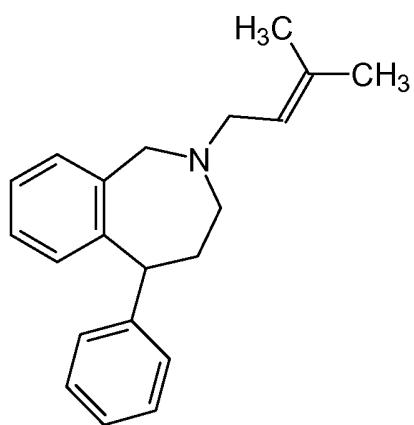
- 24 -



(11).

Es konnte festgestellt werden, dass die Verbindung der Formel (11) eine besonders gute Affinität und Selektivität zum  $\sigma_1$ -Rezeptor zur Verfügung stellen kann.

Eine bevorzugte Verbindung und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weist die nachstehende Formel (12) auf:



(12).

Es konnte festgestellt werden, dass die Verbindung der Formel (12) eine weiterhin gute Affinität und Selektivität zum  $\sigma_1$ -Rezeptor zur Verfügung stellen kann.

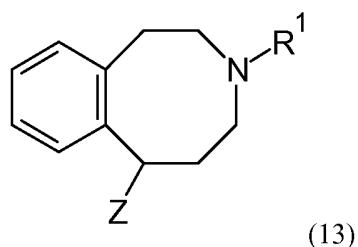
Von besonderem Vorteil ist, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere die 2,5-disubstituierten 2-Benzoazepine in bevorzugten Ausführungsformen eine hohe Selektivität der

- 25 -

Bindung an den  $\sigma_1$ -Rezeptor gegenüber der Bindung an  $\sigma_2$ -Rezeptoren sowie gegenüber der Bindung an den  $\kappa$ -Rezeptor aufweisen.

Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester sind 3,6-disubstituierte Benzoazocine.

Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende Formel (13) auf:



worin:

Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, Phenyl und/oder -X-Phenyl;

X ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend O, S, NH, NR<sup>4</sup>, C(OR<sup>2</sup>)R<sup>3</sup> und/oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-wobei n ist 1, 2, 3 oder 4;

R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl,  
Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S,  
wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann,  
COO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), COO(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), COO(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), COO(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl),  
COO(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), C(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), C(O)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder C(O)(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sind jeweils gleich oder unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl,  
Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann;

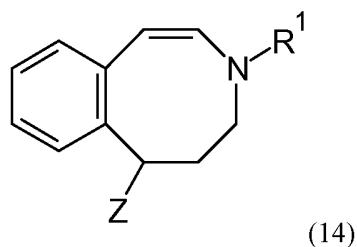
R<sup>4</sup> ist C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl.

Vorzugsweise weist R<sup>1</sup> eine Länge der Kohlenstoffkette im Bereich von 4 bis 10 Kohlenstoffatomen auf. Der Alkylsubstituent R<sup>1</sup> kann hierbei geradkettig, verzweigt, cyclisch, gesättigt oder ungesättigt sein. Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ein aliphatischer Alkyl- oder Alkenylsubstituent. Auch bevorzugt ist R<sup>1</sup> ein Substituent mit einem cyclischen Teil, beispielsweise Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl.

Vorzugsweise ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl; C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl; Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 5 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist; Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, Methoxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, vorzugsweise Heteroarylalkyl wobei die Heteroarylalkyl 4 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S.

Bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine verzweigte oder unverzweigte C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe. Besonders bevorzugt ist R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub>, substituiert sein kann.

Weiter bevorzugte Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester weisen die nachstehende Formel (14) auf:



worin:

Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, Phenyl und/oder -X-Phenyl;

X ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend O, S, NH, NR<sup>4</sup>, C(OR<sup>2</sup>)R<sup>3</sup> und/oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-wobei n ist 1, 2, 3 oder 4;

R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend COO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl); COO(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl); COO(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl); COO(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl), COO(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), C(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), C(O)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder C(O)(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sind jeweils gleich oder unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann;

R<sup>4</sup> ist C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind weiterhin verwendbar in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze oder Ester, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Ester, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Vorteilhafterweise verwendbar sind insbesondere pharmazeutisch verträgliche Additionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die pharmazeutisch verträglichen Salze können Basenadditionssalze sein. Dazu zählen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen Basen, wie Alkalihydroxiden, Erdalkalihydroxiden oder mit organischen Basen, wie Mono-, Di- oder Triethanolamin.

Vorteilhafterweise verwendbar sind weiter Säureadditionssalze, insbesondere mit anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, oder mit Aminosäuren.

Pharmazeutisch verträgliche Salze umfassen in bevorzugten Ausführungsformen nicht-toxische Additionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren. Beispiele für anorganische Säuren umfassen HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Organische Säuren sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, alpha-, beta- oder gamma-Hydroxybuttersäure, Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoësäure, Hydroxybenzoësäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Aepfelsäure, D-Aepfelsäure, D,L-Aepfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Keto adipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, Embonsäure und/oder Trifluormethansulfonsäure.

Pharmazeutisch verträgliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Chloride, Bromide, Iodide, Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfonate, Methansulfonate, Sulfate, Hydrogensulfate, Sulfite, Hydrogensulfite, Phosphate, Nitrate, Methanoate, Acetate, Prionionate, Lactate, Citrate, Glutarate, Maleate, Malonate, Malate, Succinate, Tartrate, Oxalate, Fumarate, Benzoate, p-Toluolsulfonate und/oder Salze der Aminosäuren, vorzugsweise der proteinogenen Aminosäuren.

Verwendbare pharmazeutisch verträgliche Ester der Verbindungen sind insbesondere physiologisch leicht hydrolyzable Ester, beispielsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Alkyl-, Pivaloyloxymethyl-, Acetoxyethyl-, Phthalidyl-, Indanyl- und/oder Methoxymethylenester.

- 31 -

In weiterhin bevorzugten Ausführungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen derivatisiert sein, beispielsweise phosphoryliert, glykosyliert, acetyliert, ubiquitinyliert, farnesyliert, palmitoyliert, geranylgeranyliert und/oder biotinyliert.

Ohne auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu sein, wird angenommen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere geeignet sind eine Wirkung bei der Behandlung oder Prophylaxe kognitiver Störungen und seniler Demenz insbesondere von Morbus Alzheimer und zur Verbesserung der Gedächtnisleistung aufzuweisen.

Aufgrund ihrer vorteilhaften Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Verwendung als Arzneimittel geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich vorzugsweise als pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Arzneimittel.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel. Ein auch weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels.

Diese Verbindungen sind insbesondere geeignet als Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung von Erkrankungen, die durch die Aktivität des  $\sigma$ -Rezeptors beeinflusst werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in vorteilhaften Ausführungsformen insbesondere zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression verwendbar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder

zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression.

Ein auch weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (3), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (4), (5), (6), (7) und (8) zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression verwendbar.

Weiter besonders bevorzugt sind die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (10), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (11) und (12) zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression verwendbar.

Weiter bevorzugt sind die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (9) zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression verwendbar. Auch sind bevorzugt die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formeln (13) und (14) zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression verwendbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind allein oder in Kombination mit bekannten Substanzen verwendbar.

Der Begriff "Erkrankungen des zentralen Nervensystems" umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindungen neuropathologische, neuropsychiatrische und/oder neurodegenerative Störungen, Symptome und/oder Fehlfunktionen.

Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassend neuropathologische, neuropsychiatrische und/oder neurodegenerative Störungen, Symptome und/oder Fehlfunktionen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend kognitive Dysfunktion, kognitive Erkrankungen, Demenzerkrankungen insbesondere senile Demenz, Morbus Alzheimer, Gedächtnisverlust, neuropathische Schmerzen, Schmerz-bedingte Störungen, Analgesie, Migräne, diabetische Neuropathie, Fibromyalgie-Syndrom, neurodegenerative Erkrankungen und Störungen der extrapyramidalen motorischen Funktion, Morbus Parkinson, Psychosen, Depression, bipolare oder unipolare Depressionen, Hypertension oder Angstzustände, spezifische oder generalisierte Angststörungen, substanzinduzierte Angststörungen, Panikanfall, Agoraphobie, spezifische oder unspezifische Phobien, Sozialphobie, Zwangsstörungen, bipolare Störungen, Essstörungen wie Fettsucht, Magersucht, Bulimie oder Esssucht, posttraumatischer Stress, akuter Stress, pathologische Aggression, Epilepsie und Anfälle im allgemeinen, Schizophrenie, Autismus, Aufmerksamkeitsstörungen wie Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom, Schlafkrankheit, prämenstruelle dysphorische Störung, Amnesie, insbesondere substanzindizierte Amnesie, Abhängigkeit, Drogen-bedingte Störungen, Alkoholismus, Drogenmissbrauch, Drogenabhängigkeit, Drogenentzug, cerebrovaskuläre Störungen, demyelinisierende Erkrankungen, Multiple Sklerose, Lesch-Nyhan Syndrom, progressive supramuskuläre Lähmung, Morbus Huntington, Tic-Erkrankungen, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, motorischen Störungen des Schlafs, wie Restless Legs Syndrom oder Parasomnie, tardive Dyskinesie, supranukleäre Blickparese, schlafbezogenes Ess-Syndrom, nächtliches Essen, weibliche Belastungssinkontinenz, chronisches Müdigkeitssyndrom, Sexualstörungen wie vorzeitige Ejakulation oder männliche Impotenz und/oder thermoregulatorische Störungen.

Beispielsweise sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in bevorzugten Ausführungsformen als Neuroleptika, Antidepressiva, Anxiolytika oder Antiepileptika geeignet.

- 34 -

Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend kognitive Dysfunktion, kognitive Erkrankungen, Demenzerkrankungen insbesondere senile Demenz, Morbus Alzheimer, Gedächtnisverlust, neuropathische Schmerzen, Schmerz-bedingte Störungen, Analgesie, Migräne, diabetische Neuropathie, Fibromyalgie-Syndrom, neurodegenerative Erkrankungen und Störungen der extrapyramidalen motorischen Funktion und/oder Morbus Parkinson.

Ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen kann dadurch zur Verfügung gestellt werden, dass diese insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassend neuropathologische, neuropsychiatrische und/oder neurodegenerative Störungen, Symptome und/oder Fehlfunktionen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend kognitive Erkrankungen, Demenzerkrankungen insbesondere senile Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und/oder neuropathische Schmerzen verwendbar sind.

Unter "neuropathischen Schmerzen" sind im Sinne dieser Erfindung Schmerzen zu verstehen, die nach einer Schädigung schmerzleitender oder schmerzverarbeitender Systeme im peripheren oder zentralen Nervensystem entstehen.

Bevorzugte neuropathischen Schmerzen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Neuralgien wie Trigeminusneuralgie und postzosterische Neuralgie, Schmerzen bei Polyneuropathien, insbesondere der diabetischen Polyneuropathie, Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen oder posttraumatische Neuropathie, Schmerzen nach Amputationen wie Phantom- oder Stumpfschmerzen und/oder komplexe regionale oder zentrale Schmerzsyndrome, beispielsweise nach ischämischen Hirninfarkten, Rückenmarksverletzungen oder bei Multipler Sklerose.

Weiter bevorzugte neuropathische Schmerzen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Schmerzsyndrome der Hirnnerven wie Neuralgien oder Neuropathien, zerebrale Schmerzsyndrome beispielsweise bei Hirninfarkten oder Tumoren und/oder periphere Schmerzsyndrome wie Mononeuropathien, Polyneuropathien oder Plexusläsionen.

- 35 -

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (3), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (4), (5), (6), (7) und (8) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassend neuropathologische, neuropsychiatrische und/oder neurodegenerative Störungen, Symptome und/oder Fehlfunktionen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend kognitive Erkrankungen, Demenzerkrankungen insbesondere senile Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und/oder neuropathische Schmerzen verwendbar.

Weiter besonders bevorzugt sind die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (10), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (11) und (12) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassend neuropathologische, neuropsychiatrische und/oder neurodegenerative Störungen, Symptome und/oder Fehlfunktionen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend kognitive Erkrankungen, Demenzerkrankungen insbesondere senile Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und/oder neuropathische Schmerzen verwendbar.

Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung oder Prophylaxe neuropsychiatrischer Erkrankungen, Depression, Angststörungen, substanzindizierter Amnesie, Psychosen, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Analgesie, Schizophrenie, kognitiver Störungen, seniler Demenz insbesondere von Morbus Alzheimer und/oder zur Verbesserung der Gedächtnisleistung geeignet.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (3), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (4), (5), (6), (7) und (8) und der allgemeinen Formel (10), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (11) und (12), zur Behandlung oder Prophylaxe kognitiver Störungen und seniler Demenz insbesondere von Morbus Alzheimer und/oder zur Verbesserung der Gedächtnisleistung geeignet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin besonders geeignet für die Verwendung zur Behandlung und/oder zur Diagnose von Tumor-Erkrankungen sein.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (3), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (4), (5), (6), (7) und (8) zur Behandlung oder Prophylaxe kognitiver Störungen und seniler Demenz insbesondere von Morbus Alzheimer und/oder zur Verbesserung der Gedächtnisleistung und/oder zur Behandlung und/oder Diagnose von Tumor-Erkrankungen verwendbar.

Weiter besonders bevorzugt sind die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (10), insbesondere die Verbindungen gemäß der Formeln (11) und (12) zur Behandlung oder Prophylaxe kognitiver Störungen und seniler Demenz insbesondere von Morbus Alzheimer und/oder zur Verbesserung der Gedächtnisleistung, und/oder zur Behandlung und/oder Diagnose von Tumor-Erkrankungen verwendbar.

Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sein, in der Onkologie in Verfahren zur Diagnostik und Therapie von Tumoren verwendet zu werden. Beispielsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer radioaktiven Markierung, beispielsweise mit einer F<sup>18</sup>-Markierung, versehen und zur Diagnostik von Tumoren verwendet werden. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie verwendet werden.

Bevorzugte Tumor-Erkrankungen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Gehirntumore, Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Speiseröhren-Krebs, mesenchymale Geschwülste, Magenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Prostatakrebs, Kopf-Hals-Krebs, Blasenkrebs, Nierenkrebs, Leberzellkarzinom, Urogenitaltumore, Schilddrüsenkrebs, Darmkrebs, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), und/oder nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC).

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Arzneimittel umfassend wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester. Bevorzugt sind Arzneimittel umfassend Verbindungen der allgemeinen Formel (3) insbesondere ausgewählt aus der Gruppe umfassend Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7) und (8) und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel umfassend Verbindungen der allgemeinen Formel (10) insbesondere ausgewählt aus der Gruppe umfassend Verbindungen der Formeln (11) und/oder (12) und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch Mischungen von zwei oder mehr der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten.

Bevorzugte Arzneimittel sind zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen des zentralen Nervensystems umfassend neuropathologische, neuropsychiatrische und/oder neurodegenerative Störungen, Symptome und/oder Fehlfunktionen, die vorzugsweise ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend kognitive Erkrankungen, Demenzerkrankungen insbesondere senile Demenz, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und/oder neuropathische Schmerzen verwendbar.

Besonders bevorzugte Arzneimittel sind zur Behandlung oder Prophylaxe kognitiver Störungen und seniler Demenz insbesondere von Morbus Alzheimer und/oder zur Verbesserung der Gedächtnisleistung geeignet.

Unter dem Begriff "prophylaktische Behandlung" wird im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere verstanden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen prophylaktisch verabreicht werden können, bevor Symptome einer Erkrankung auftreten oder die Gefahr einer Erkrankung besteht. Insbesondere wird unter einer "prophylaktischen Behandlung" eine medikamentöse Vorbeugung verstanden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind entsprechend üblichen Methoden verabreichbar, beispielsweise oral, dermal, intranasal, transmucosal, pulmonal, enteral, buccal, rektal, durch Inhalation, mittels Injektion beispielsweise intravenös, parenteral, intraperitoneal, intradermal, subkutan und/oder intramuskulär und/oder örtlich, beispielsweise auf schmerzende Bereiche des Körpers. Besonders bevorzugt ist eine orale Verabreichung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester sind insbesondere zur

Herstellung von Arzneimitteln verwendbar, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und/oder verabreicht werden.

Für eine orale Verabreichung eignen sich bevorzugt Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Pellets, Tropfen, Säften und Sirupen.

Für eine parenterale, topische oder inhalative Verabreichung eignen sich bevorzugt Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Implantate sowie Sprays. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen verwendbar sein, beispielsweise lyophilisiert, wobei die erhaltenen Lyophilisate beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendbar sind.

Zur perkutanen Verabreichung geeignete Zubereitungen können beispielsweise in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster umfasst sein, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die entsprechenden Verbindungen auch verzögert freisetzen.

Bevorzugt sind weiterhin pharmazeutische Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung (Retardformulierung) für die orale Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen. Es können magensaftresistente Formulierungen bevorzugt sein. Beispiele für Formulierungen mit verzögerter Freisetzung sind Retardmatrixtabletten, mehrschichtige Tabletten, deren Beschichtung beispielsweise magensaftresistent ausgebildet sein kann, wie Beschichtungen auf Schellackbasis, Retard-Kapseln oder Formulierungen unter Verwendung biologisch abbaubarer Polymere, beispielsweise Poly(milchsäure)-Polymere.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können für eine intravenöse Verabreichung formuliert sein. Bevorzugt sind sterile Suspensionen zur parenteralen Verabreichung, insbesondere zur intravenösen Injektion. Insbesondere für Injektionslösungen sind Hilfsstoffe und/oder Lösungsmittel vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Dimethylsulfoxid (DMSO), Alkohole, bevorzugt mehrwertige Alkohole, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Glycerol und/oder Propylenglykol und/oder pflanzliche Öle geeignet.

Mittel für die topische Anwendung können beispielsweise als pharmazeutisch verträgliche Puder, Lotionen, Salben, Cremes, Gele oder als therapeutische Systeme vorliegen, die therapeutisch wirksame Mengen der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabrechbar. Sie können alleine verabreicht werden, vorzugsweise werden sie in Form von Arzneimitteln verabreicht, insbesondere als Mischungen mit geeigneten pharmazeutischen Trägern.

Zur Herstellung der Arzneimittel sind übliche physiologisch verträgliche pharmazeutische Hilfsstoffe, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Netzmittel, Emulgatoren, Farbstoffe, Konservierungsmittel, Sprengmittel, Gleitmittel, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Aromen und/oder Bindemittel verwendbar.

Als Trägersubstanzen sind organische oder anorganische Stoffe verwendbar, die sich für eine enterale, beispielsweise orale oder rektale, oder parenterale Applikation eignen und mit den Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talkum oder Cellulose.

Die angegebenen Arzneimittel können sterilisiert sein.

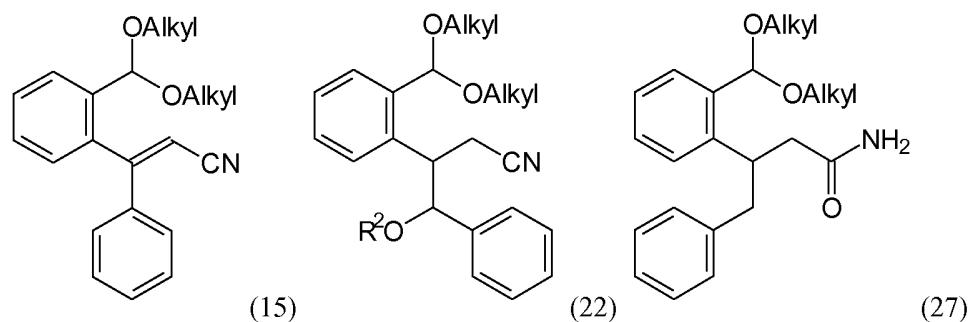
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind nach üblichen Synthesemethoden herstellbar. Die Verbindungen sind besonders bevorzugt herstellbar durch ein erfindungsgemäßes Verfahren zu deren Herstellung.

Für die Gruppen Q, X, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wird in den Verfahren in vollem Umfang auf die vorstehende Beschreibung Bezug genommen.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verfahren zur Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) liegt darin, dass diese Verfahren eine vielfältige Variation der Substituenten R<sup>1</sup> der erfindungsgemäßen 2-Benzooazepine und der 3-Benzooazocine ermöglicht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich -CH<sub>2</sub>-, wobei dass das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

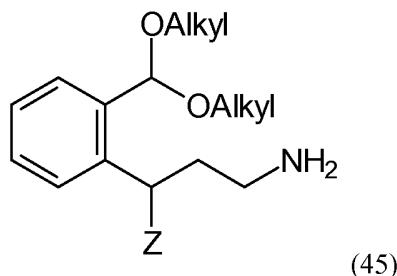
- a) Umsetzung eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Phenylacrylnitril unter Einführen des Strukturelementes Z gleich Phenyl zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (15) oder mit Acrylnitril und Einführen des Strukturelementes Z gleich -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl oder Z gleich -CH<sub>2</sub>-Phenyl zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formeln (22) oder (27)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus:

- 41 -

- b) Hydrierung der in Schritt a) erhaltenen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formeln (15), (22) und/oder (27) zu einem primären Amin gemäß der allgemeinen Formel (45)

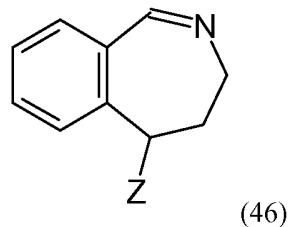


worin:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus, und

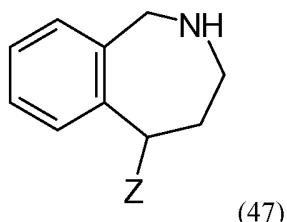
Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl;

- c) Cyclisierung des in Schritt b) erhaltenen primären Amins gemäß der allgemeinen Formel (45) zu einem cyclischen Imin gemäß der allgemeinen Formel (46)



worin Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl;

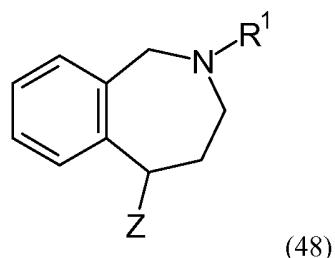
- d) Reduktion des in Schritt c) erhaltenen cyclischen Imins gemäß der allgemeinen Formel (46) zu einem cyclischen sekundären Amin gemäß der allgemeinen Formel (47)



worin Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl;

- e) Alkylierung des in Schritt d) erhaltenen sekundären Amins gemäß der allgemeinen Formel (47) unter Einführung von R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (48)

- 43 -



worin Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl.

Unter dem Begriff "Alkylierung" wird im Sinne dieser Erfindung der Transfer eines Strukturelementes R<sup>1</sup> auf eine beispielsweise in Schritt d) erhaltene Verbindung bezeichnet.

Unter dem Begriff "Acetal" werden im Sinne dieser Erfindung Verbindungen verstanden, die zwei Gruppen "O-Alkyl" aufweisen, die an ein Kohlenstoff-Atom gebunden sind.

Der Begriff "O-Alkyl" umfasst geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Methyl und/oder Ethyl, oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus, vorzugsweise ein cyclisches Acetal mit einer verbindenden -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Alkylgruppe.

Bevorzugte 2-Halogenbenzaldehydacetale oder 2-Halogenphenylacetaldehydacetale sind 2-Halogenbenzaldehyddialkylacetale oder 2-Halogenphenylacetaldehyddialkylacetale, insbesondere 2-Halogenbenzaldehyddi-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkylacetale oder 2-Halogenphenylacetaldehyddi-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkylacetale, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend 2-Halogenbenzaldehyd-dimethylalkylacetal, 2-Halogenbenzaldehyd-diethylalkylacetal, 2-Halogenphenylacetaldehyd-dimethylacetal und/oder 2-Halogenphenylacetaldehyd-diethylacetal.

Bevorzugte 2-Halogenbenzaldehydacetale sind Chlor-, Brom- oder Iodbenzaldehydacetale, insbesondere Iodbenzaldehydacetale. Bevorzugte 2-Halogenbenzaldehyddimethylacetale sind Chlor-, Brom- oder Iodbenzaldehyddimethylacetale, insbesondere Iodbenzaldehyddimethylacetale.

Das in Schritt a) verwendbare 2-Iodbenzaldehyddimethylacetal ist beispielsweise herstellbar durch eine zweistufige Reaktionssequenz aus Benzylalkohol. Benzylalkohol kann mit  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  oder Manganoxid in  $\text{CHCl}_3$  zu Iodbenzaldehyd oxidiert werden. Das erhaltene Iodbenzaldehyd wird vorzugsweise zu Iodbenzaldehyddimethylacetal umgesetzt, indem es in Methanol mit Orthoameisensäuretrimethylester und  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  unter Rückfluss erhitzt wird. Bevorzugt ist die Oxidation von Benzylalkohol zu Iodbenzaldehyd mit  $\text{MnO}_2$  in Chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), bevorzugt in siedendem Chloroform, vorzugsweise unter Rückfluss.

Die Umsetzung des 2-Halogenaldehydacetals mit Phenylacrylnitril oder Acrylnitril gemäß Schritt a) des Verfahrens erfolgt vorzugsweise unter Katalyse durch  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .

Vorzugsweise entspricht Schritt die Umsetzung des 2-Halogenaldehydacetals mit Phenylacrylnitril oder Acrylnitril einer Heck-Reaktion des 2-Halogenaldehydacetals an ein Nitril.

Unter einer "Heck-Reaktion" wird im Sinne der vorliegenden Erfindung eine Reaktion verstanden, die die Knüpfung einer Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen Olefinen und Arylhalogeniden unter Palladium-Katalyse ermöglicht.

Dies kann beispielsweise durch Erhitzen von 2-Iodbenzaldehyddimethylacetal in Acetonitril ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  Triphenylphosphan und Triethylamin auf Temperaturen im Bereich von  $120^\circ\text{C}$  bis  $160^\circ\text{C}$ , bevorzugt im Bereich von  $130^\circ\text{C}$  bis  $150^\circ\text{C}$  vorzugsweise unter Druck erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung von 2-Iodbenzaldehyddimethylacetal mit Phenylacrylnitril oder Acrylnitril mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{NaHCO}_3$  in Dimethylformamid (DMF) unter "Jeffery-Bedingungen". Die Verwendung des Carbonats ermöglicht in vorteilhafter Weise besonders milde Bedingungen der Umsetzung.

- 45 -

Vorzugsweise liegt die verwendete Menge an Pd(OAc)<sub>2</sub> im Bereich von 1 Mol-% bis 20 Mol-% bezogen auf 2-Iodbenzaldehyddimethylacetal. Verwendbare Temperaturen der Umsetzung liegen für eine Reaktionszeit im Bereich von 16 Stunden bis 24 Stunden vorzugsweise im Bereich von 120°C bis 160°C, bevorzugt im Bereich von 135°C bis 145°C, besonders bevorzugt bei 140°C.

Die Umsetzung von 2-Halogenbenzaldehydacetal vorzugsweise 2-Iodbenzaldehyd-dimethylacetal mit Phenylacrylnitril oder Acrylnitril kann die erhaltene Verbindung in Form eines Isomerengemisches ergeben, beispielsweise in einem Gemisch des (E)- und (Z)-Isomeren beispielsweise in einem Verhältnis von 2:1.

Durch die Umsetzung des 2-Iodbenzaldehyddimethylacetals mit Phenylacrylnitril wird in Schritt a) des Verfahrens Phenyl als Strukturelement Z in die Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (15) eingeführt.

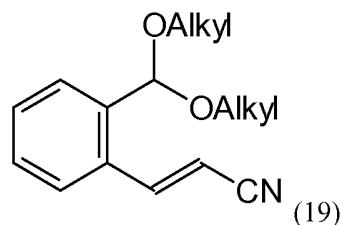
In anderen Ausführungsformen des Verfahrens kann das Strukturelement Z gleich -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl durch weitere Verfahrensschritte eingeführt werden.

Bei diesen Verfahren erfolgt eine Umsetzung des 2-Halogenbenzaldehydacetals, vorzugsweise von 2-Iodbenzaldehyddimethylacetals, mit Acrylnitril wobei das Einführen des Strukturelementes Z in weiteren Schritten erfolgt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens umfasst das Einführen des Strukturelementes Z gleich -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl in Schritt a) weiterhin die folgenden Schritte:

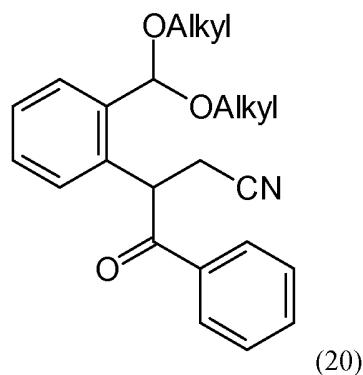
- aa) Umsetzung der durch Umsetzen eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Acrylnitril erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (19)

- 46 -



worin:

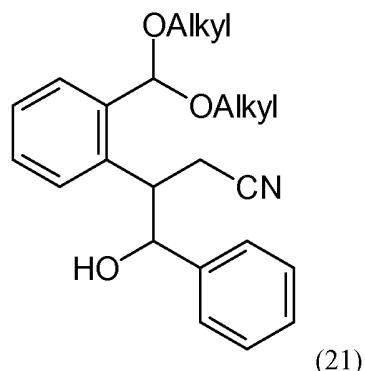
Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus  
mit Benzaldehyd zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (20)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

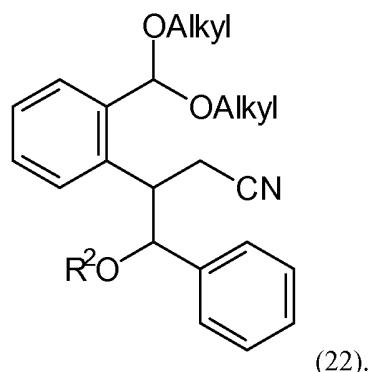
- bb) Reduktion des in Schritt aa) erhaltenen Ketons gemäß der allgemeinen Formel (20) zu einem Alkohol gemäß der allgemeinen Formel (21)

- 47 -



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- cc) Veretherung des in Schritt bb) erhaltenen Alkohols gemäß der allgemeinen Formel (21) mit einem Halogenid des Strukturelementes R<sup>2</sup> ausgenommen H zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (22)



Vorzugsweise entspricht Schritt aa) des Verfahrens einer Stetter-Reaktion des durch Umsetzen des 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Acrylnitril erhaltenen α,β-ungesättigten Nitrils mit Benzaldehyd.

Unter einer "Stetter-Reaktion" wird im Sinne der vorliegenden Erfindung eine Addition eines Aldehyds an eine Doppelbindung verstanden, die mindestens durch einen elektronenziehenden

- 48 -

Substituent aktiviert ist, wobei die "Stetter-Reaktion" durch Cyanidionen oder durch Thiazoliumylide katalysiert wird.

Die Umsetzung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrils mit Benzaldehyd wird vorzugsweise durch Cyanidionen katalysiert. Bevorzugt verwendbar sind Cyanide der Alkali- und Erdalkalimetalle. Besonders bevorzugt verwendbar ist Natriumcyanid.

Die Umsetzung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrils mit Benzaldehyd wird weiter vorzugsweise durch Thiazoliumylide katalysiert.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und/oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Dimethylformamid durchgeführt.

In bevorzugten Ausführungsformen wird die Umsetzung mit Benzaldehyd bei einer Temperatur im Bereich von 30°C bis 40°C, bevorzugt im Bereich von 32°C bis 38°C, besonders bei 35°C durchgeführt. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 24 Stunden, vorzugsweise im Bereich von 16 Stunden bis 18 Stunden.

In weiteren Ausführungsformen kann das Benzaldehyd aus Benzoin erzeugt werden.

Von besonderem Vorteil ist, dass das im Schritt aa) erhaltenen Keton die Möglichkeit bietet, die Carbonylgruppe stereoselektiv zu variieren.

In Schritt bb) erfolgt eine Reduktion des im Schritt aa) erhaltenen Ketons zum Alkohol. Die Reduktion Ketons zum Alkohol erfolgt vorzugsweise mit einem Reduktionsmittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ), Natriumtriacetoxyborhydrid  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , Lithiumborhydrid und/oder Lithiumaluminiumhydrid, bevorzugt mit Natriumborhydrid. Bevorzugt wird die Reduktion in Tetrahydrofuran durchgeführt.

In bevorzugten Ausführungsformen ist die Reduktion in Schritt bb) eine diastereoselektive Reduktion. Das Diastereomerenverhältnis ist beispielsweise durch die Temperatur beeinflussbar. Beispielsweise kann eine Reduktion mit Natriumborhydrid bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 25°C, die erhältlichen diastereomeren like- und unlike-konfigurierte Alkohole in einem Verhältnis von 10:1 erzeugen. Die Diastereoselektivität kann durch Absenken der Temperatur der Reduktion mit Natriumborhydrid in Richtung des like-konfigurierten Alkohols beeinflusst werden, wobei bei einer Temperatur von 0°C vorzugsweise der like-konfigurierte Alkohol erhalten wird.

Durch die Reduktion des Ketons zum Alkohol in Schritt bb) des Verfahrens erhält man die diastereomeren like- und unlike-konfigurierten Alkohole jeweils als Racemat umfassend zwei Enantiomere.

Es kann vorgesehen sein Diastereomeren-Gemische zu trennen. Es kann weiter vorgesehen sein, Racemate zu trennen. Die Trennung der Racemate, Diastereomere oder Enantiomere kann nach bekannten Methoden, insbesondere chromatographischen Methoden, vorzugsweise mittels Hochleistungsflüssigkeitchromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC) oder Säulenchromatographie oder Flash-Chromatographie (FC) erfolgen.

In bevorzugten Ausführungsformen des Verfahrens erfolgt eine Herstellung diastereomerenreiner Alkohole vorzugsweise mittels diastereoselektiver Reduktion des Ketons zum Alkohol. Vorzugsweise erfolgt eine diastereoselektive Reduktion zum like-konfigurierten Alkohol. Die Konfiguration des sekundären like-konfigurierten Alkohols kann in einem weiteren Verfahrensschritt durch eine Mitsunobu-Inversion zu einem sekundären unlike-konfigurierten invertiert werden.

Unter dem Begriff "Mitsunobu-Inversion" wird im Sinne dieser Erfindung eine Mitsunobu-Reaktion unter Verwendung von Triphenylphosphan und Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Diisopropyllazodicarboxylat (DIAD) verstanden, bei die Hydroxylgruppe an einem stereogenen Zentrum des Moleküls unter Inversion am Stereozentrum reagiert.

- 50 -

Vorzugsweise wird ein durch die Reduktion des Ketons zum Alkohol in Schritt bb) des Verfahrens erhältlicher diastereomerer reiner like-konfigurierte Alkohol zunächst mit 4-Nitrobenzoësäure, Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) und Triphenyl-phosphin ( $\text{PPh}_3$ ) in den 4-Nitrobenzoësäureester überführt. Bevorzugt wird die Reaktion in Tetrahydrofuran durchgeführt. Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen in einem Bereich von 4°C bis 30 °C. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 18 Stunden, vorzugsweise bei 16 Stunden.

In einem weiteren Schritt der Mitsunobu-Inversion erfolgt eine vorzugsweise methanolytische Spaltung des 4-Nitrobenzoësäureesters. Bevorzugt wird der 4-Nitrobenzoësäureester mit Kaliumcarbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) und Methanol umgesetzt. Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen in einem Bereich von 4°C bis 30 °C, vorzugsweise in einem Bereich von 4°C bis 25°C. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 10 Minuten bis 2 Stunden, vorzugsweise im Bereich von 30 Minuten bis 1 Stunde.

Auf diese Weise kann der like-konfigurierte Alkohol gezielt zum unlike-konfigurierten Alkohol invertiert werden. Der unlike-konfigurierte Alkohol wird vorzugsweise ohne zwischenzeitliche Lagerung weiter umgesetzt.

In Schritt cc) erfolgt eine Veretherung des im Schritt bb) erhaltenen Alkohols mit einem Halogenid des Strukturelementes  $\text{R}^2$  ausgenommen H.

Vorteile der Veretherung können dadurch zur Verfügung gestellt werden, dass Strukturelemente  $\text{R}^2$  ausgenommen H mit unterschiedlichen sterischen, elektronischen und lipophilen Eigenschaften einföhrbar sind. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass das Strukturelement  $\text{R}^2$  als Schutzgruppe für die Gewinnung von 2-Benzoazepinen mit  $\alpha$ -Hydroxybenzylrest dienen kann.

In bevorzugten Ausführungsformen erfolgt die Veretherung nach Williamson. Unter dem Begriff einer "Veretherung nach Williamson" wird im Sinne der vorliegenden Erfindung die Veretherung eines Alkoholats mit einem Halogenid einer Kohlenwasserstoffverbindung verstanden, wodurch deren Ether erhältlich ist.

Die Veretherung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend Dimethylformamid und/oder Tetrahydrofuran durchgeführt, bevorzugt in Tetrahydrofuran. Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen in einem Bereich von 20°C bis 30 °C, vorzugsweise in einem Bereich von 4°C bis 24°C. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 18 Stunden, vorzugsweise bei 16 Stunden.

Die Veretherung erfolgt vorzugsweise unter Verwendung einer Base insbesondere eines Hydrids, bevorzugt unter Verwendung von Hydriden der Alkali- und Erdalkalimetalle, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Natriumhydrid (NaH) und/oder Calciumhydrid. In vorteilhafter Weise kann Natriumhydrid den Alkohol deprotonieren, entstehendes Alkoholat abfangen und die Ausbeute der Veretherung steigern.

Bevorzugt erfolgt die Veretherung mit einem Iodid, Chlorid oder Bromid des Strukturelementes R<sup>2</sup> ausgenommen H. Vorzugsweise erfolgt eine Umsetzung einem Iodid des Strukturelementes R<sup>2</sup>.

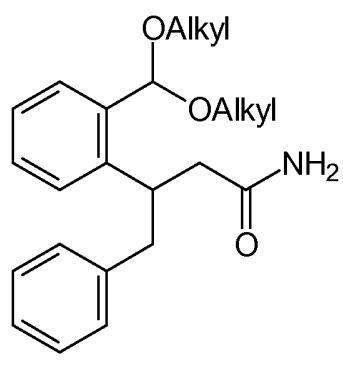
In bevorzugten Ausführungsformen wird ein zur Veretherung verwendbares Chlorid oder Bromid des Strukturelementes R<sup>2</sup> in das korrespondierende Iodid überführt. Dies kann zu einer Steigerung der Reaktivität beitragen. Vorzugsweise werden Chloride oder Bromide des Strukturelementes R<sup>2</sup> in Gegenwart von Bu<sub>4</sub>NI in das korrespondierende Iodid überführt.

In weiter bevorzugten Ausführungsformen ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich -CH<sub>2</sub>- verwendbar zur Herstellung von Verbindungen bei denen das Strukturelement Z eine Phenylgruppe, die über eine Gruppe CH<sub>2</sub> gebunden ist, ist. Bei Verfahren zur Herstellung von Verbindungen wobei Z gleich -CH<sub>2</sub>-Phenyl erfolgt in Schritt cc) keine Veretherung sondern eine hydrogenolytische Entfernung der OH-Gruppe des in Schritt bb) erhaltenen Alkohols in Benzylstellung.

In bevorzugten Ausführungsformen des Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich -CH<sub>2</sub>- und Z gleich -CH<sub>2</sub>-Phenyl führt man zur Einführung des

- 52 -

Strukturelementes Z gleich -CH<sub>2</sub>-Phenyl in Schritt cc) eine hydrogenolytische Entfernung der OH-Gruppe des in Schritt bb) erhaltenen Alkohols gemäß der allgemeinen Formel (21) zu einer Gruppe -CH<sub>2</sub>- entsprechend einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (27) durch:



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus.

Die hydrogenolytische Entfernung der OH-Gruppe des erhaltenen Alkohols zu einer Gruppe CH<sub>2</sub> führt man vorzugsweise unter Verwendung von elementarem Wasserstoff mit Palladium auf Kohlenstoff als Katalysator durch.

Ein bevorzugtes Lösungsmittel für die hydrogenolytische Entfernung der OH-Gruppe ist Methanol. Ein bevorzugter Druck des Wasserstoffs liegt im Bereich von 0,5 bar bis 8 bar, vorzugsweise bei 1 bar. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 30 Minuten bis 4 Stunden, vorzugsweise bei 2 Stunden. Die Temperatur liegt vorzugsweise im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C.

Bevorzugt wird Kaliumcarbonat zugegeben. Kaliumcarbonat kann in vorteilhafter Weise dazu beitragen, dass eine intramolekulare Umacetalisierung stattfindet.

Vorzugsweise erhält man durch die Umsetzung mit Wasserstoff aus der Cyanogruppe ein Amid.

In Schritt b) werden die in Schritt a) erhaltenen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formeln (15), (22) und/oder (27) zu einem primären Amin hydriert.

Die Hydrierung des in Schritt a) erhaltenen  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitrils gemäß der allgemeinen Formel (15) zu einem gesättigten primären Amin erfolgt hierbei vorzugsweise durch Wasserstoff in Gegenwart des Katalysators Raney-Nickel, bevorzugt unter einem Druck im Bereich von 1 bar bis 100 bar, vorzugsweise unter einem Druck im Bereich von 1 bar bis 10 bar, besonders bevorzugt bei einem Druck von 8 bar. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 36 Stunden bis 48 Stunden. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in einer alkalischen Lösung von Methanol, vorzugsweise in einem Gemisch umfassend Methanol und Natronlauge.

Vorzugsweise wird die Cyano-Gruppe des in Schritt a) erhaltenen Nitrils gemäß der allgemeinen Formel (22) zu einem Amin durch Reduktion der Cyano-Gruppe unter Verwendung des Reduktionsmittels Lithiumaluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4$ ) hydriert.

Die Reaktionszeit der Hydrierung der Cyano-Gruppe des Nitrils gemäß der allgemeinen Formel (22) unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid liegt bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 16 Stunden. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in Tetrahydrofuran (THF). Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen in einem Bereich von 4°C bis 25°C.

Vorzugsweise hydriert man das erhaltene Amid gemäß der Formel (27) unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4$ ) zu einem primären Amin.

Die Reaktionszeit der Hydrierung des Amids gemäß der allgemeinen Formel (27) unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid liegt bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 16 Stunden. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in Tetrahydrofuran (THF). Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen in einem Bereich von 4°C bis 25°C.

In Schritt c) kondensiert man das in Schritt b) erhaltene primäre Amin zu einem cyclischen Imin. Hierbei erfolgt eine intramolekulare Kondensation des primären Amins.

Die Cyclisierung des primären Amins zu einem cyclischen Imin erfolgt vorzugsweise säurekatalysiert, bevorzugt unter Verwendung von p-Toluolsulfinsäure als Säure. Bevorzugt erfolgt die Cyclisierung mit 1,5 Äquivalenten p-Toluolsulfinsäure. Vorzugsweise erfolgt die Cyclisierung in einer wenig sauren bevorzugt verdünnten Lösung von p-Toluolsulfinsäure. Dies kann den Vorteil zur Verfügung stellen, dass eine intermolekulare Reaktion weitgehend vermieden werden kann. Bevorzugt wird die Cyclisierung des primären Amins zu einem cyclischen Imin in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe umfassend Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und/oder Tetrahydrofuran, vorzugsweise in Tetrahydrofuran durchgeführt.

Die Cyclisierung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 1 Stunden bis 4 Stunden, vorzugsweise bei 2 Stunden.

Die Reduktion des cyclischen Imins zu einem cyclischen sekundären Amin gemäß Schritt d) erfolgt vorzugsweise mit milden Reduktionsmitteln ausgewählt aus der Gruppe umfassend Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ), Natriumtriacetoxyborhydrid  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , Lithiumborhydrid und/oder Lithiumaluminiumhydrid, bevorzugt mit Natriumcyanoborhydrid ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ). Natriumcyanoborhydrid kann die Selektivität der Reduktion des Imins erhöhen, beispielsweise durch Einstellung des pH-Werts.

Bevorzugt wird die Reduktion in Tetrahydrofuran durchgeführt. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 1 Stunden bis 2 Stunden, vorzugsweise bei einer Stunde.

Vorzugsweise erfolgen die Hydrierung, Cyclisierung und Reduktion gemäß Schritt b), c) und d) ohne Isolierung der entsprechenden Reaktionsprodukte der Schritte b) und c).

Beispielsweise kann das Reduktionsmittel nach der Cyclisierung zugegeben werden, so dass auf eine Isolierung des Imins verzichtet werden kann. Dies kann zu einer Erhöhung der Ausbeute und zu einer

- 55 -

Zeitersparnis bei der Synthese führen. Die Reduktion erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 1 Stunden bis 2 Stunden, vorzugsweise bei einer Stunde.

In einem weiteren Schritt e) erfolgt eine Alkylierung des in Schritt d) erhaltenen sekundären Amins unter Einführung der Gruppe R<sup>1</sup>.

Die Alkylierung erfolgt vorzugsweise durch nucleophile Substitution oder reduktive Alkylierung mit Aldehyden.

Die Alkylierung kann beispielsweise durch eine nucleophile Substitution des 2-Benzoazepins mit einem Halogenid des Strukturelementes R<sup>1</sup> erfolgen. Vorzugsweise erfolgt eine Umsetzung mit einem Iodid oder Bromid des Strukturelementes R<sup>1</sup>. Chloride des Strukturelementes R<sup>1</sup> werden vorzugsweise in Gegenwart von Bu<sub>4</sub>NI in das korrespondierende Iodid überführt.

Die Alkylierung kann unter Verwendung von Hilfsbasen erfolgen. Bevorzugte Hilfsbasen sind ausgewählt aus der Gruppe umfassend Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat und/oder Natriumhydrogencarbonat. Als Hilfsbase ist vorzugsweise Kaliumcarbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) verwendbar.

Verwendbare Lösungsmittel sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend Aceton, Acetonitril und/oder Methanol, insbesondere Acetonitril. Als Lösungsmittel ist vorzugsweise Acetonitril (CH<sub>3</sub>CN) bevorzugt siedendes Acetonitril verwendbar. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 18 Stunden, vorzugsweise bei 16 Stunden. Die Alkylierung mit einem Alkylhalogenid erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C.

Besonders bevorzugt sind Halogenide des Strukturelementes R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend (Brommethyl)cyclohexan und/oder Fluorbenzylchlorid.

Bevorzugt ist eine reduktive Alkylierung des sekundären Amins, insbesondere des 2-Benzoazepins. Vorzugsweise wird die Alkylierung mit Aldehyden als reduktive Alkylierung durchgeführt. Bevorzugt ist eine Alkylierung des sekundären Amins mit Aldehyden des Strukturelementes R<sup>1</sup>.

Beispielsweise bevorzugt ist Valeraldehyd.

Beispielsweise kann eine Umsetzung mit Formaldehyd oder Benzaldehyd und Natriumtriacetoxyborhydrid NaBH(OAc)<sub>3</sub> erfolgen. Beispielsweise verwendbar ist eine 33%ige Formalinlösung. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung in Dichlormethan. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 18 Stunden, vorzugsweise bei 16 Stunden. Die Alkylierung mit einem Alkylhalogenid erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C.

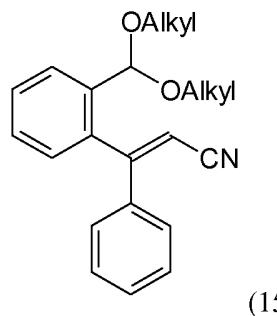
Von Vorteil bei der reduktiven Alkylierung kann eine Erhöhung der Ausbeuten und eine leichtere Reinigung der Produkte sein.

In vorteilhafter Weise lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich -CH<sub>2</sub>- und Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl durch das erfindungsgemäße Verfahren zu deren Herstellung in guter Ausbeute erhalten. Weiterhin erlaubt das Verfahren eine weite Variation der Strukturelemente R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich -CH<sub>2</sub>- und Z gleich Phenyl umfassend die folgenden Schritte:

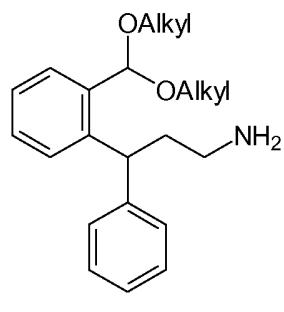
- 1a) Umsetzung eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Phenylacrylnitril zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (15)

- 57 -



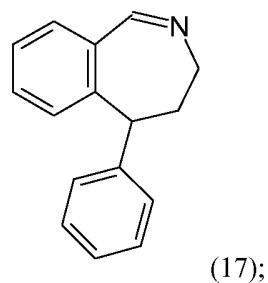
worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 1b) Hydrierung der in Schritt 1a) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (15) zu einem primären Amin gemäß der allgemeinen Formel (16)



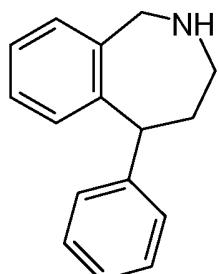
worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 1c) Cyclisierung des in Schritt 1b) erhaltenen primären Amins gemäß der allgemeinen Formel (16) zu einem cyclischen Imin gemäß der allgemeinen Formel (17)



- 58 -

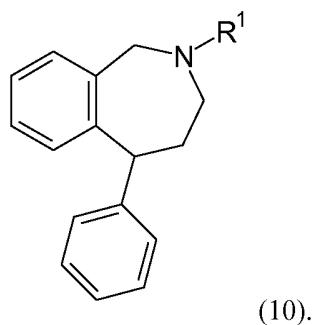
- 1d) Reduktion des in Schritt 1c) erhaltenen cyclischen Imins gemäß der Formel (17) zu einem cyclischen sekundären Amin gemäß der Formel (18)



(18);

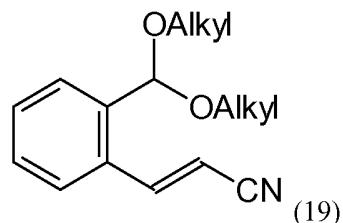
- 1e) Alkylierung des in Schritt 1d) erhaltenen sekundären Amins gemäß der Formel (18) unter Einführung von R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (10)

- 59 -



Eine weiter bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich -CH<sub>2</sub>- und Z gleich -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl umfassend die folgenden Schritte:

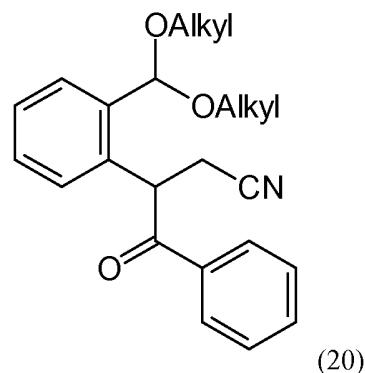
- 2a) Umsetzung eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Acrylnitril zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (19)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

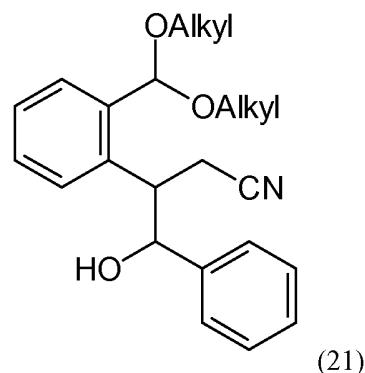
- 2b) Umsetzung der in Schritt 2a) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (19) mit Benzaldehyd zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (20)

- 60 -



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

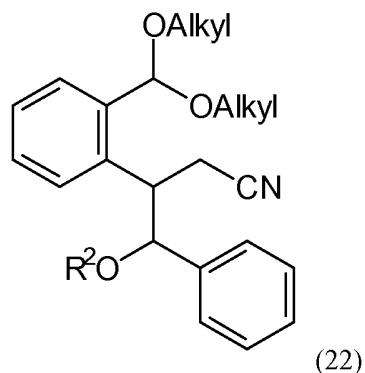
- 2c) Reduktion des in Schritt 2b) erhaltenen Ketons gemäß der allgemeinen Formel (20) zu einem Alkohol gemäß der allgemeinen Formel (21)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

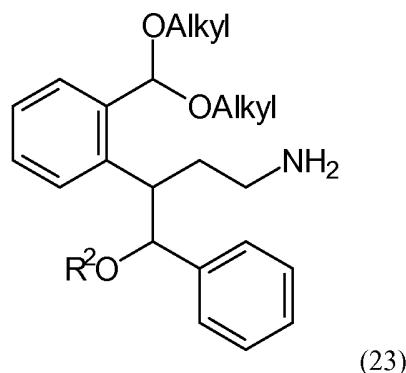
- 2d) Veretherung des in Schritt 2c) erhaltenen Alkohols gemäß der allgemeinen Formel (21) mit einem Halogenid des Strukturelementes R<sup>2</sup> ausgenommen H zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (22)

- 61 -



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

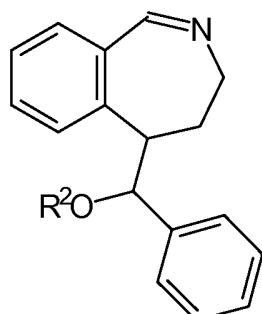
- 2e) Hydrierung der in Schritt 2d) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (22) zu einem primären Amin gemäß der allgemeinen Formel (23)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

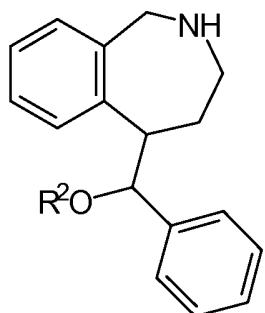
- 2f) Cyclisierung des in Schritt 2e) erhaltenen primären Amins gemäß der Formel (23) zu einem cyclischen Imin gemäß der Formel (24)

- 62 -



(24);

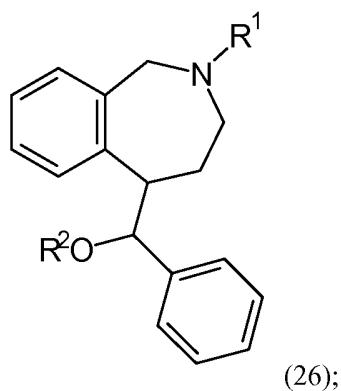
- 2g) Reduktion des in Schritt 2f) erhaltenen cyclischen Imins gemäß der Formel (24) zu einem cyclischen sekundären Amin gemäß der Formel (25)



(25);

- 2h) Alkylierung des in Schritt 2g) erhaltenen sekundären Amins gemäß der Formel (25) unter Einführung von R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder

Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (26)



2i) optional Ersetzen des Strukturelementes R<sup>2</sup> durch Wasserstoff.

Das Verfahren ist ebenfalls verwendbar zur Herstellung eines ( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-2-benzazepins, wobei das des Strukturelement R<sup>2</sup> Wasserstoff ist. Hierzu kann in Schritt 2i) das Strukturelement R<sup>2</sup> durch Wasserstoff ersetzt werden.

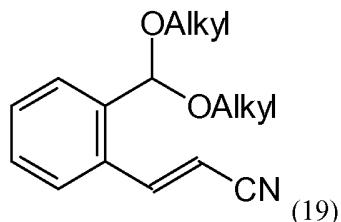
Zur Herstellung des ( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-2-benzazepins wird in Schritt 2d) vorzugsweise mit einer p-Methoxybenzylgruppe als Strukturelement R<sup>2</sup> vererhert. Die p-Methoxybenzylgruppe lässt sich beispielsweise oxidativ mit Ammoniumcernitrat ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub>) abspalten.

Vorzugsweise erfolgt die Abspaltung mit Ammoniumcernitrat in Acetonitril und/oder Wasser durchgeführt, bevorzugt in einem 9:1-Gemisch von Acetonitril und Wasser. Die Reaktionszeit liegt hierbei bevorzugt im Bereich von 10 Minuten bis 1 Stunde, vorzugsweise bei 30 Minuten bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C.

Eine weiter bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens umfasst ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich -CH<sub>2</sub>- und Z gleich -CH<sub>2</sub>-Phenyl umfassend die folgenden Schritte:

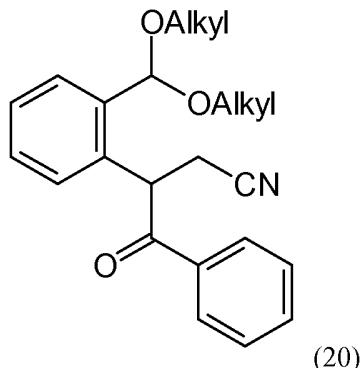
- 64 -

- 3a) Umsetzung eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Acrylnitril zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (19)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

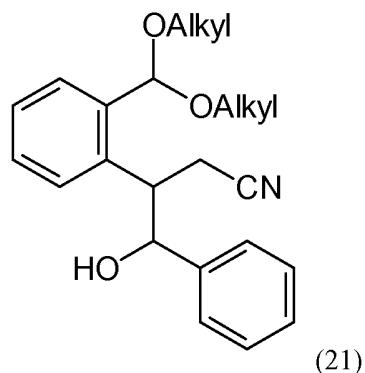
- 3b) Umsetzung der in Schritt 3a) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (19) mit Benzaldehyd zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (20)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

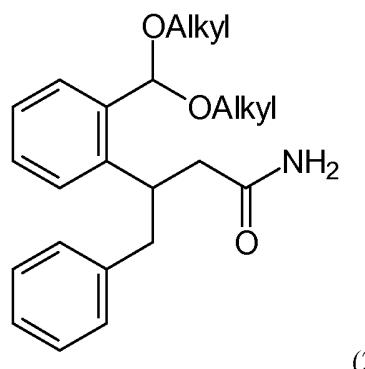
- 3c) Reduktion des in Schritt 3b) erhaltenen Ketons gemäß der allgemeinen Formel (20) zu einem Alkohol gemäß der allgemeinen Formel (21)

- 65 -



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

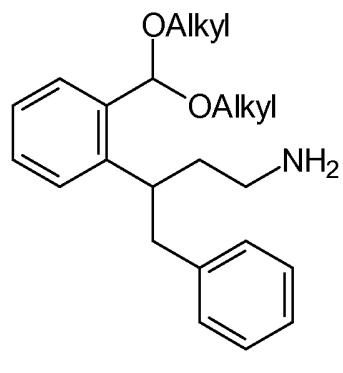
- 3d) hydrogenolytische Entfernung der OH-Gruppe des in Schritt 3c) erhaltenen Alkohols gemäß der allgemeinen Formel (21) zu einer Gruppe CH<sub>2</sub> einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (27)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

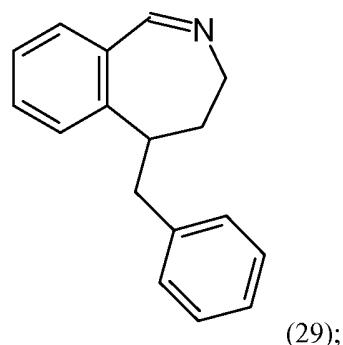
- 3e) Hydrierung der in Schritt 3d) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (27) zu einem primären Amin gemäß der allgemeinen Formel (28)

- 66 -

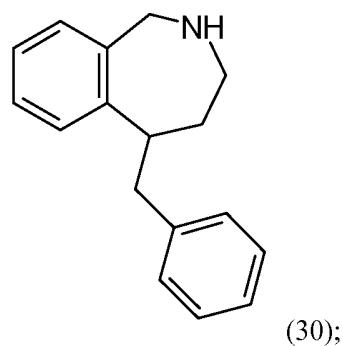


worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

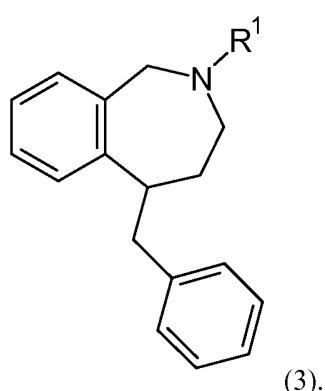
- 3f) Cyclisierung des in Schritt 3e) erhaltenen primären Amins gemäß der allgemeinen Formel (28) zu einem cyclischen Imin gemäß der Formel (29)



- 3g) Reduktion des in Schritt 3f) erhaltenen cyclischen Imins gemäß der Formel (29) zu einem cyclischen sekundären Amin gemäß der Formel (30)



- 3h) Alkylierung des in Schritt 3g) erhaltenen sekundären Amins gemäß der Formel (30) unter Einführung von R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (3)



Wenn nicht abweichend angegeben wird für beispielsweise verwendbare Bedingungen für die Durchführung der Verfahrensschritte 1a), 2a) und 3a) auf die vorstehende Beschreibung bei Schritt a) volumnäßiglich Bezug genommen, ebenso für die Durchführung der Verfahrensschritte 2b) und 3b) auf die Beschreibung bei Schritt aa), für die Durchführung der Verfahrensschritte 2c) und 3c) auf die

Beschreibung bei Schritt bb), für die Durchführung der Verfahrensschritte 2d) und 3d) auf die Beschreibung bei Schritt cc), für die Durchführung der Verfahrensschritte 1b, 2e) und 3e) auf die Beschreibung bei Schritt b), für die Durchführung der Verfahrensschritte 1c, 2f) und 3f) auf die Beschreibung bei Schritt c), für die Durchführung der Verfahrensschritte 1d, 2g) und 3g) auf die Beschreibung bei Schritt d), und für die Durchführung der Verfahrensschritte 1e, 2h) und 3h) auf die Beschreibung bei Schritt e).

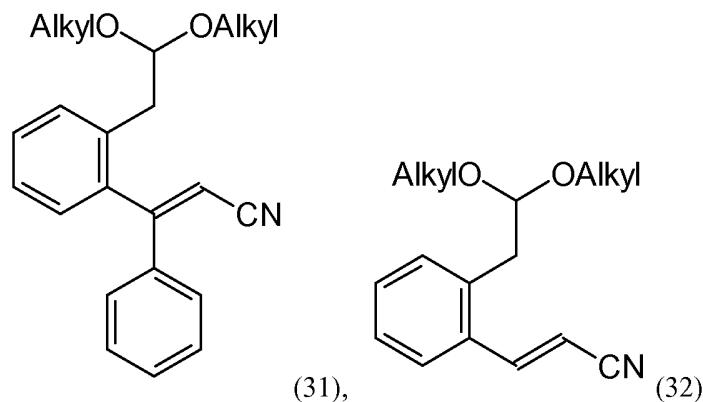
Wenn nicht abweichend angegeben können sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung Verfahrensschritte, die mit Buchstaben nummeriert sind von Verfahrensschritten, die mit arabischen Ziffern und Buchstaben nummeriert sind unterscheiden, d.h. es handelt sich beispielsweise bei den Verfahrensschritten c), 2c), 3c) und 4c) jeweils um unterschiedliche Verfahrensschritte.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich  $-\text{CH}_2-$  gemäß der allgemeinen Formel (48) worin Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl,  $-\text{CH}(\text{OR}^2)\text{-Phenyl}$  und/oder  $-\text{CH}_2\text{-Phenyl}$ , insbesondere Verbindung gemäß der allgemeinen Formeln (10), (26) und/oder (3), herstellbar gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren.

Ein weiterer Gegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit Q ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend  $-(\text{CH}_2)_2-$  und/oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , insbesondere der 3-Benzoazocine der allgemeinen Formeln (13) und (14) wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- 4a) Umsetzung eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Phenylacrylnitril zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (31) oder mit Acrylnitril zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (32)

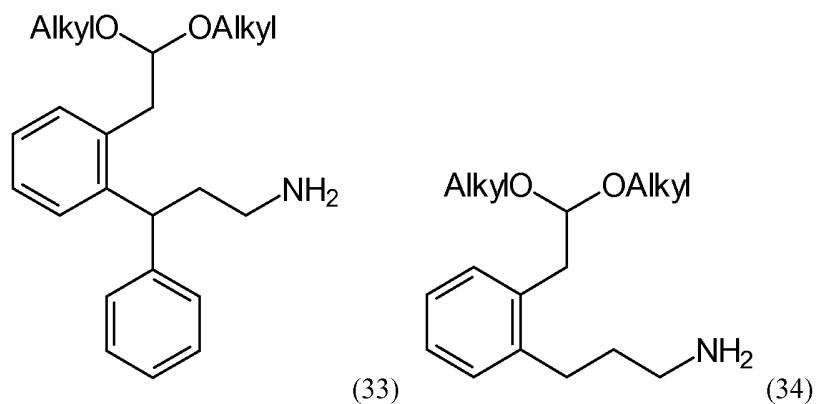
- 69 -



worin jeweils:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 4b) Hydrierung der in Schritt 4a) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (31) oder (32) zu einem primären Amin gemäß der allgemeinen Formel (33) oder (34)



worin jeweils:

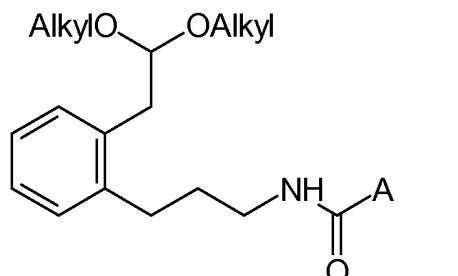
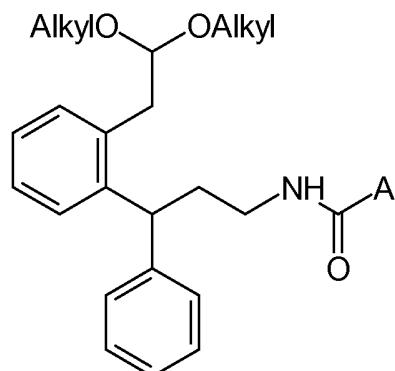
Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 4c) Acylierung des in Schritt 4b) erhaltenen primären Amins gemäß der Formel (33) oder (34) mit einem Acylhalogenid Halogen-C(O)-A, vorzugsweise einem Acylchlorid Cl-C(O)-A, wobei A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>19</sub>-

- 70 -

Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), O(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), O(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder O(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist.

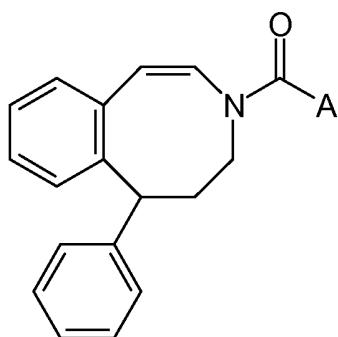
zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (35) oder (36)



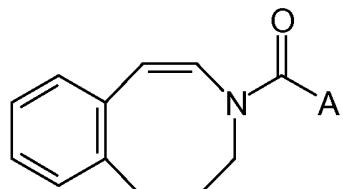
worin jeweils:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 4d) Cyclisierung der in Schritt 4c) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (35) oder (36) zu einem achtgliedrigen Enamid gemäß der Formel (37) oder (38)



(37)

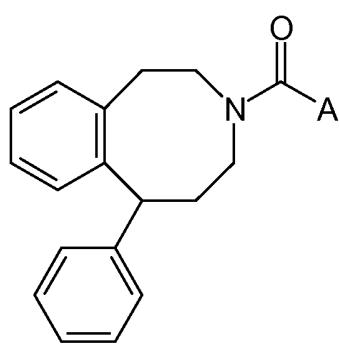


(38)

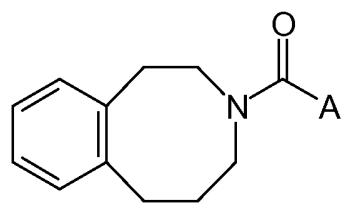
worin A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>19</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), O(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), O(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder O(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

- 72 -

- 4e) Hydrierung des in Schritt 4d) erhaltenen achtgliedrigen Enamids gemäß der allgemeinen Formel (37) oder (38) zu einer Verbindung gemäß der Formel (39) oder (40)



(39)

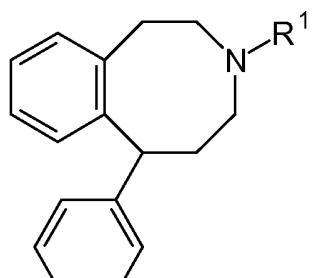


(40)

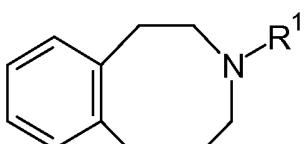
worin A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>19</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), O(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), O(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder O(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

- 4f) Reduktion der in Schritt 4e) erhaltenen Verbindung gemäß der Formel (39) oder (40) zu einem Amin gemäß der Formel (41) oder (42)

- 73 -



(41)



(42)

worin R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.

Bevorzugte 2-Halogenphenylacetaldehydacetale sind 2-Halogenphenylacetaldehyd-dialkylacetale, insbesondere 2-Halogenphenylacetaldehyddi-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkylacetale, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend 2-Halogenphenylacetaldehyd-dimethylacetal und/oder 2-Halogenphenylacetaldehyd-diethylacetal.

Bevorzugte 2-Halogenphenylacetaldehydacetale sind Chlor-, Brom- oder Iodphenylacetaldehydacetale, insbesondere Iodphenylacetaldehydacetale. Bevorzugte 2-Halogenphenylacetaldehyddimethylacetale sind Chlor-, Brom- oder Iodphenylacetaldehyddimethylacetale, insbesondere Iodphenylacetaldehyddimethylacetal.

Das in Schritt 4a) bevorzugt verwendbare 2-Iodphenylacetaldehyddimethylacetal ist beispielsweise herstellbar durch eine zweistufige Reaktionssequenz aus 2-Iodbenzaldehyd durch Reaktion mit (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid und Kalium-tert-butylat ( $KO^tBu$ ) zum Enolether und anschließende Addition von Methanol.

Zur Addition von Methanol wird der Enolether vorzugsweise in Methanol mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator rückfließend erhitzt.

Die Umsetzung des 2-Halogenphenylacetaldehydacetals mit einem Nitril gemäß Schritt 4a) des Verfahrens erfolgt vorzugsweise unter Katalyse durch  $Pd(OAc)_2$ .

Dies kann beispielsweise durch Erhitzen von 2-Iodphenylacetaldehyddimethylacetal in Acetonitril ( $CH_3CN$ ) mit  $Pd(OAc)_2$  Triphenylphosphan und Triethylamin auf Temperaturen im Bereich von 150°C bis 160°C vorzugsweise unter Druck erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung von 2-Iodphenylacetaldehyddimethylacetal mit einem Nitril mit  $Pd(OAc)_2$ ,  $Bu_4NBr$ ,  $NaHCO_3$  in Dimethylformamid (DMF) unter "Jeffery-Bedingungen". Die Verwendung des Carbonats ermöglicht in vorteilhafter Weise besonders milde Bedingungen der Umsetzung.

Verwendbare Temperaturen der Umsetzung liegen für eine Reaktionszeit im Bereich von 16 Stunden bis 24 Stunden vorzugsweise im Bereich von 130°C bis 150°C, bevorzugt im Bereich von 135°C bis 145°C, besonders bevorzugt bei 140°C.

In Schritt 4b) hydriert man die in Schritt 4a) erhaltene Verbindung zu einem primären Amin. Vorzugsweise wird das in Schritt 4a) erhaltene  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitril zu einem gesättigten primären Amin hydriert.

Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise durch Wasserstoff in Gegenwart des Katalysators Raney-Nickel, bevorzugt unter einem Druck im Bereich von 1 bar bis 100 bar, vorzugsweise unter einem Druck im Bereich von 1 bar bis 10 bar, besonders bevorzugt bei einem Druck von 8 bar. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 16 Stunden bis 48 Stunden. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in einer alkalischen Lösung von Methanol, vorzugsweise in einem Gemisch umfassend Methanol und Natronlauge.

In Schritt 4c) acyliert man das in Schritt 4b) erhaltene primäre Amin.

Bevorzugte Acylhalogenide Halogen-C(O)-A sind Acylchloride, Acylbromide, Acyliodide oder Acylfluoride, besonders bevorzugt Acylchloride Cl-C(O)A.

Vorzugsweise acyliert man das in Schritt 4b) erhaltene primäre Amin mit einem Acylchlorid Cl-C(O)A wobei A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>19</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.

Es ist bevorzugt, dass aus dem Acylchlorid Cl-C(O)A das Strukturelement R<sup>1</sup> ausgebildet wird. Vorzugsweise bilden der Carbonylkohlenstoff und die Kohlenstoffgruppe des Strukturelementes A gemeinsam den Kohlenstoffrest R<sup>1</sup> aus. Entsprechend weist das Strukturelement A vorzugsweise jeweils ein Kohlenstoffatom weniger aus als das spätere Strukturelement R<sup>1</sup>, beispielsweise ist für R<sup>1</sup> ist C<sub>3</sub> das Strukturelement A C<sub>2</sub>.

Vorzugsweise acyliert man mit Triethylamin als Hilfsbase, bevorzugt in Toluol. Die Acylierung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 16 Stunden.

In Schritt 4d) cyclisiert man die in Schritt 4c) erhaltene Verbindung zu einem achtgliedrigen Enamid. Die Cyclisierung führt man vorzugsweise in saurer Lösung durch, bevorzugt mit Salzsäure, besonderes bevorzugt in einer 2 N Lösung von HCl. Das Lösungsmittel ist vorzugsweise Tetrahydrofuran. Die Cyclisierung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 60°C, bevorzugt im Bereich von 45°C bis 50°C.

In Schritt 4e) hydriert man das in Schritt 4d) erhaltene achtgliedrige Enamid. Die Hydrierung in Schritt 4e) erfolgt vorzugsweise durch Wasserstoff in Gegenwart des Katalysators Raney-Nickel, bevorzugt unter einem Druck im Bereich von 0,1 bar bis 100 bar, vorzugsweise unter einem Druck im Bereich von 0,5 bar bis 1 bar. Die Reaktionszeit liegt bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C vorzugsweise im Bereich von 30 Minuten bis 2 Stunden, bevorzugt bei 1 Stunde. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in Methanol.

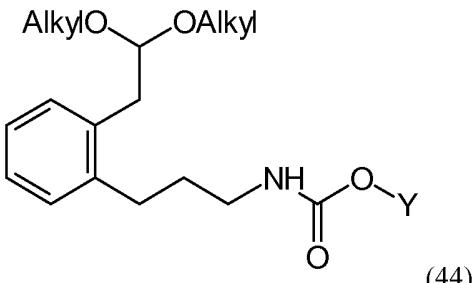
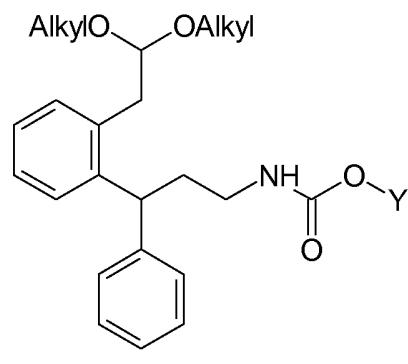
In Schritt 4f) reduziert man die in Schritt 4e) erhaltene Verbindung gemäß der Formel (39) oder (40) zu einem Amin.

Die Reduktion des Carbamats in Schritt 4f) erfolgt vorzugsweise unter Verwendung des Reduktionsmittels Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>). Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 16 Stunden. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in Tetrahydrofuran (THF). Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen in einem Bereich von 4°C bis 25°C.

In einer bevorzugten Ausführungsform zu Herstellung von 3-Methyl-3-benzoazocinen umfasst das Verfahren die folgenden Schritte 4c) bis 4f):

- 4c) Acylierung des in Schritt 4b) erhaltenen primären Amins gemäß der Formel (33) oder (34) mit einem Halogenameisensäurealkylester, vorzugsweise einem Chlorameisensäurealkylester ausgewählt aus der Gruppe umfassend ClCOO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), ClCOO(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), ClCOO(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), ClCOO(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder ClCOO(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (43) oder (44)



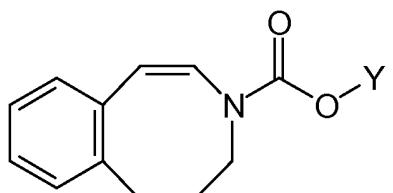
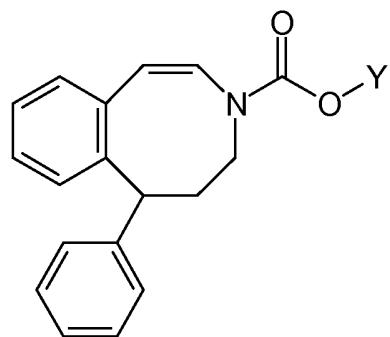
worin jeweils:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus, und

Y = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

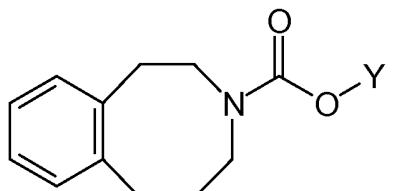
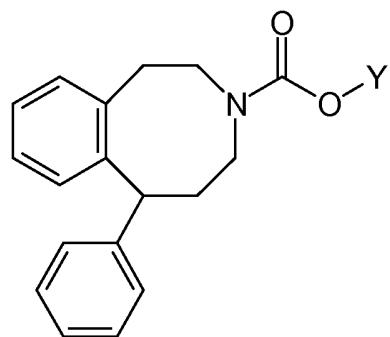
- 4d) Cyclisierung der in Schritt 4c) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (43) oder (44) zu einem achtgliedrigen Enamid gemäß der Formel (49) oder (50)

- 78 -



worin jeweils Y = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

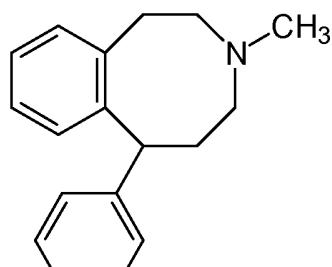
- 4e) Hydrierung des in Schritt 4d) erhaltenen achtgliedrigen Enamids gemäß der allgemeinen Formel (49) oder (50) zu einem Carbamat gemäß der Formel (51) oder (52)



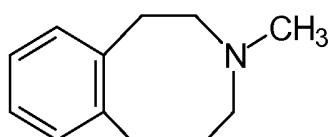
worin jeweils Y = C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl oder Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

- 4f) Reduktion des in Schritt 4e) erhaltenen Carbamats gemäß der Formel (51) oder (52) zu einem Alkylamin gemäß der Formel (53) oder (54)

- 79 -



(53)



(54).

Vorzugsweise acyliert man bei dieser Ausführungsform in Schritt 4c) mit Chlorameisensäurebenzylester und Triethylamin als Hilfsbase, bevorzugt in Toluol. Die Acylierung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C. Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 16 Stunden.

In Schritt 4d) cyclisiert man die in Schritt 4c) erhaltene Verbindung insbesondere Benzylcarbamate zu einem achtgliedrigen Enamid. Die Cyclisierung führt man vorzugsweise in saurer Lösung durch, bevorzugt mit Salzsäure, besonderes bevorzugt in einer 2 N Lösung von HCl. Das Lösungsmittel ist vorzugsweise Tetrahydrofuran. Die Cyclisierung erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 60°C, bevorzugt im Bereich von 45°C bis 50°C.

In Schritt 4e) hydriert man das in Schritt 4d) erhaltene achtgliedrige Enamid zu einem Carbamat. Die Hydrierung in Schritt 4e) erfolgt vorzugsweise durch Wasserstoff in Gegenwart des Katalysators Raney-Nickel, bevorzugt unter einem Druck im Bereich von 0,1 bar bis 100 bar, vorzugsweise unter einem Druck im Bereich von 0,5 bar bis 1 bar. Die Reaktionszeit liegt bei einer Temperatur im Bereich von 15°C bis 30°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 25°C vorzugsweise im Bereich von 30 Minuten bis 2 Stunden, bevorzugt bei 1 Stunde. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in Methanol.

Die Reduktion des Carbamats in Schritt 4f) erfolgt vorzugsweise unter Verwendung des Reduktionsmittels Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH<sub>4</sub>). Die Reaktionszeit liegt bevorzugt im Bereich von 12 Stunden bis 16 Stunden. Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise in Tetrahydrofuran (THF). Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen in einem Bereich von 4°C bis 25°C.

Gemäß dieser Ausführungsform des Verfahrens erhält man 3-Methyl-3-benzoazocine.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) mit Q ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- und/oder -CH=CH-, insbesondere Verbindung gemäß der allgemeinen Formeln (41), (42), (53) und/oder (54), herstellbar gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren.

Beispiele, die der Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung dienen, sind nachstehend angegeben.

Chemische Reaktionen mit hydrolyse- und oxidationsempfindlichen Substanzen wurden in wasserfreien Glasapparaturen, beispielsweise in Schlenkkolben, die mit Silikon-Septum verschlossen wurden, unter Inertgasatmosphäre durchgeführt. Als Inertgas wurde Stickstoff (Firma Air Liquide, Düsseldorf), getrocknet über Molekularsieb 5 Å verwendet. Für Reaktionen bei 4 °C wurde mit einem Eis/Wasser-Bad gekühlt und bei –78 °C wurde mit einer Trockeneis/Aceton-Mischung gekühlt.

Die eingesetzten Lösungsmittel wurden in p.A.- Qualität (p.A., zur Analyse) verwendet. Wasserfreie, absolutiere Lösungsmittel wurden wie folgt erhalten: Tetrahydrofuran (THF) wurde unter Stickstoffatmosphäre über elementaren Natrium und Benzophenon destilliert. Dimethylformamid (DMF) wurde über Calciumhydrid destilliert. Methanol wurde über Magnesiummethanolat destilliert und anschließend über Molekularsieb gelagert. Dichlormethan (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde über Calciumhydrid destilliert und anschließend über Molekularsieb gelagert.

Eine Reinigung der Verbindungen erfolgte mittels Flash-Chromatographie, einer Variante der Säulenchromatographie. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (40 – 63 µm) der Firma Merck verwendet. Der Druck wurde mit Stickstoff-Gas erzeugt. Die mobile Phase, der Säulendurchmesser (Ø), die Kieselgel-Füllhöhe sowie das Fraktionsvolumen wurden den Versuchsbedingungen angepasst und werden bei den einzelnen Herstellungsvorschriften beschrieben. Ebenfalls angegeben wurde der Retentionsfaktor (R<sub>f</sub>-Wert).

### Beispiel 1

Herstellung der Verbindung der Formel (4), ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

#### 1.1 Herstellung von 2-Iodbenzaldehyd

2-Iod-benzylalkohol (15,0 g, 64,1 mmol) und MnO<sub>2</sub> (165 g, 64,1 mmol) wurden in CHCl<sub>3</sub> (750 ml) suspendiert und 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde über Kieselgur (Celite®) filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie über Kieselgel 60 (40 – 63 µm, (Merck), Säule Ø 6 cm, Höhe 15 cm, Fraktionsgröße 65 ml, Petrolether / EtOAc = 9/1, Rf = 0,65) gereinigt. Man erhielt einen blassgelben Feststoff.

#### 1.2 Herstellung von 2-Iodbenzaldehyddimethylacetal

2-Iodbenzaldehyd (12,15 g, 52,4 mmol), Orthoameisensäuretrimethylester (11,5 ml, 105 mmol) und NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (2,00 g, 25,0 mmol) wurden in absolutem CH<sub>3</sub>OH (40 ml) für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde eine gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (60 ml) zugegeben und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### 1.3 Herstellung von (E)- und (Z)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-propennitril

2-Iodbenzaldehyddimethylacetal (6,00 g, 21,6 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (52 mg, 0,23 mmol), Bu<sub>4</sub>NBr (6,96 g, 21,6 mmol), Acrylnitril (11,4 ml, 0,17 mol) und NaHCO<sub>3</sub> (18,1 g, 0,22 mol) wurden in DMF (140 ml) suspendiert und für 24 Stunden unter Rückfluss auf 140 °C erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser (700 ml) versetzt und fünfmal mit Et<sub>2</sub>O (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (300 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Ø = 6 cm, Höhe = 15 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, Petrolether/EtOAc = 9/1, Rf(E) = 0,49 und Rf(Z) = 0,36). Man erhielt einen farblosen Feststoff.

#### 1.4 Herstellung von ( $\pm$ )-(3RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-oxo-4-phenylbutyronitril

NaCN (323 mg, 6,58 mmol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem DMF (6,6 ml) suspendiert und auf 35 °C erhitzt. Zu dieser Suspension wurde innerhalb von 1 Stunde eine Lösung aus Benzaldehyd (1,33 ml, 13,2 mmol) gelöst in absolutem DMF (6,6 ml) zugetropft und die Mischung für weitere 2 Stunden bei 35 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung aus (E)- und (Z)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-propennitril (2,00 g, 9,86 mmol) in absolutem DMF (13,2 ml) innerhalb von 4 Stunden zugetropft und für weitere 12 Stunden bei 35 °C gerührt. Die Suspension wurde mit Wasser (600 ml) versetzt und viermal mit Et<sub>2</sub>O (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (300 ml) gewaschen und über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 6 cm, Höhe = 18 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, Petrolether/EtOAc = 9/1, Rf = 0,17) und aus Petrolether/EtOAc = 8/2 umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle.

#### 1.5 Herstellung von ( $\pm$ )-(3RS,4RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-hydroxy-4-phenylbutyronitril

( $\pm$ )-(3RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-oxo-4-phenylbutyronitril (1,41 g, 4,56 mmol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem CH<sub>3</sub>OH (40 ml) gelöst und mit einem Aceton/Trockeneis-Bad auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit NaBH<sub>4</sub> (1,73 g, 45,6 mmol) versetzt und für 16 Stunden unter Kühlung gerührt. Der Ansatz wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (30 ml) versetzt und dreimal mit Et<sub>2</sub>O (90 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 6 cm, Höhe = 17 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, Petrolether/EtOAc = 8/2, Rf = 0,32) und aus Petrolether/EtOAc = 8/2 umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle.

#### 1.6 Herstellung von ( $\pm$ )-(3RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-phenylbutyramid

( $\pm$ )-(3RS,4RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-hydroxy-4-phenylbutyronitril (2,03 g, 6,5 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,59 g, 25,9 mmol) und Pd/C (10proz., 1,20 g) wurden in absolutem CH<sub>3</sub>OH (300 ml) suspendiert und für 16 Stunden mit Wasserstoff (1 bar) beschickt. Die Suspension wurde über

Kieselgur (Celite®) filtriert, das Filtrat mit einer gesättigten NaCl-Lösung (100 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (240 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 6,5 cm, Höhe = 24 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, EtOAc, Rf = 0,34). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### 1.7 Herstellung von (±)-(2RS)-2-(4-Amino-1-phenylbutan-2-yl)benzaldehyddimethylacetal

Das Amid (±)-(3RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-phenylbutyramid (1,38 g, 4,41 mmol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem THF (150 ml) gelöst und mit einem Eis/Wasserbad auf 4 °C abgekühlt. Die Lösung wurde mit LiAlH<sub>4</sub> (834 mg, 21,9 mmol) versetzt und für 4 Stunden unter Kühlung und für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur (20°C-23°C) gerührt. Die Suspension wurde mit THF (50 ml) verdünnt und tropfenweise mit wenig Wasser hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (( $\varnothing$  = 6 cm, Höhe = 20 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, EtOAc/CH<sub>3</sub>OH/Dimethylethanamin = 8/2/0,01, Rf = 0,22). Man erhielt ein farbloses Öl.

#### 1.8 Herstellung von (±)-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

Das primäre Amin (±)-(2RS)-2-(4-Amino-1-phenylbutan-2-yl)benzaldehyddimethylacetal (1,09 g, 3,65 mmol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem THF (450 ml) gelöst. Diese Lösung wurde mit p-Toluolsulfonsäure (1,04 g, 5,48 mmol) versetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde NaBH<sub>3</sub>CN (459 mg, 7,30 mmol) zugegeben und der Ansatz für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 3,5 cm, Höhe = 20 cm, Fraktionsgröße = 20 ml, EtOAc/CH<sub>3</sub>OH/ Dimethylethanamin = 8/2/0,01, Rf = 0,24). Man erhielt ein farbloses Öl.

### 1.9 Herstellung von ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2-butyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin (89 mg, 0,38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (428 mg, 3,09 mmol) und 1-Brombutan (49 µl, 0,45 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (10 ml) gelöst und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Ø = 2 cm, Höhe = 28 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, EtOAc/Dimethylethanamin = 1/0,01, Rf = 0,44). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### Beispiel 2

Herstellung der Verbindung der Formel (5), ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2-(3-methylbut-2-enyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin, das wie in Beispiel 1.1 bis 1.8 beschrieben hergestellt wurde.

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin (100 mg, 0,42 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (469 mg, 3,39 mmol) und 1-Brom-3-methylbut-2-ene (59 µl, 0,50 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (10 ml) gelöst und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Ø = 2 cm, Höhe = 25 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, Cyclohexan/EtOAc = 7/3, Rf = 0,14). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### Beispiel 3

Herstellung der Verbindung der Formel (6), ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2-(4-fluorbenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin

- 85 -

Die Herstellung erfolgte ausgehend von ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin, das wie in Beispiel 1.1 bis 1.8 beschrieben hergestellt wurde.

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin (100 mg, 0,42 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (470 mg, 3,40 mmol) und 4-Fluorbenzylchlorid (60  $\mu$ l, 0,50 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (10 ml) gelöst und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 2 cm, Höhe = 25 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, Cyclohexan/EtOAc = 7/3, R<sub>f</sub> = 0,35). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### Beispiel 4

Herstellung der Verbindung der Formel (7), ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2-(cyclohexylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin, das wie in Beispiel 1.1 bis 1.8 beschrieben hergestellt wurde.

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin (100 mg, 0,42 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (469 mg, 3,39 mmol) und 1-(Brommethyl)cyclohexan (71  $\mu$ l, 0,51 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (10 ml) gelöst und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 2,5 cm, Höhe = 25 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, Cyclohexan/EtOAc = 8/2, R<sub>f</sub> = 0,29). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### Beispiel 5

Herstellung der Verbindung der Formel (8), ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2-pentyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin, das wie in Beispiel 1.1 bis 1.8 beschrieben hergestellt wurde.

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin (96 mg, 0,41 mmol) und Valeraldehyd (56  $\mu$ l, 0,53 mmol) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit NaBH(OAc)<sub>3</sub> (428 mg, 2,03 mmol) versetzt und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 2,5 cm, Höhe = 30 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, EtOAc/Dimethylethanamin = 1/0,01, Rf = 0,44). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### Beispiel 6

Herstellung der Verbindung der Formel (11), ( $\pm$ )-(5RS)-2-Butyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

##### 6.1 Herstellung von 2-Iodbenzaldehyd

2-Iod-benzylalkohol (10,0 g, 43,1 mmol) wurden in Wasser (60 ml) und CH<sub>3</sub>COOH (80 ml) suspendiert und auf 80°C erhitzt. Anschließend wurde eine Lösung von (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CeNO<sub>3</sub> (41,5 g, 75,7 mmol) gelöst in Wasser (50 ml) innerhalb von 10 Minuten zugetropft und weitere 10 Minuten bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (360 ml) versetzt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der gelbliche Rückstand wurde durch Flashchromatographie über Kieselgel 60 (40 – 63  $\mu$ m, (Merck), Säule  $\varnothing$  6 cm, Höhe 15 cm, Fraktionsgröße 65 ml, Petrolether : EtOAc = 9:1, Rf = 0,65) gereinigt. Man erhielt einen blassgelben Feststoff.

##### 6.2 Herstellung von 2-Iodbenzaldehyddimethylacetal

2-Iodbenzaldehyd (12,15 g, 52,4 mmol), Ortoameisensäuretrimethylester (11,5 ml, 105 mmol) und NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> (2,00 g, 25,0 mmol) wurden in absolutem CH<sub>3</sub>OH (40 ml) wurden für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde eine gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (60 ml) zugegeben und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### 6.3 Herstellung von (E)- und (Z)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-3-phenylpropennitril

Das Acetal 2-Iodbenzaldehyddimethylacetal (4,00 g, 14,4 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (32,3 mg, 0,14 mmol), Bu<sub>4</sub>NBr (4,64 g, 14,4 mmol), Zimtnitril (7,22 ml, 57,6 mmol) und NaHCO<sub>3</sub> (12,1 g, 0,14 mol) wurden in DMF (130 ml) für 22 Stunden auf 140 °C erhitzt. Diese Lösung wurde mit Wasser (700 ml) versetzt und dreimal mit Et<sub>2</sub>O (330 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (300 ml) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 8 cm, Höhe = 20 cm, Fraktionsgröße 65 ml, Petrolether/EtOAc = 9/1, Rf(E) = 0,32 und Rf(Z) = 0,23). Man erhielt ein leicht braunes Öl.

#### 6.4 Herstellung von (±)-(1RS)-2-(3-Amino-1-phenylpropyl)benzaldehyddimethylacetal

Zuerst wurde das alkalische, hochreaktive Raney-Nickel hergestellt. Hierzu wurde die gepulverte Al-(50%)-Ni-(50%)-Legierung (6,00 g) in Wasser (100 ml) aufgeschlemmt. Ohne Kühlung wurde festes NaOH zugegeben bis die Reaktion beendet war. Die Suspension wurde 10 Minuten stehen gelassen und anschließend mit einem Wasserbad für 30 Minuten auf 70 °C erhitzt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und das Raney-Nickel mit 5 N NaOH (15 ml, 75,0 mmol) aufgenommen. Zu dieser Suspension wurde (E)- und (Z)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-3-phenylpropennitril (1,00 g, 3,58 mmol) gelöst in CH<sub>3</sub>OH (30 ml) gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur in einer Stahlbombe für 48 Stunden mit Wasserstoff (8 bar) hydriert. Die Suspension wurde über Kieselgur (Celite®) filtriert und das Filtrat dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand

wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 6$  cm, Höhe = 10 cm, Fraktionsgröße = 65 ml EtOAc/CH<sub>3</sub>OH/Dimethylethanamin = 8/2/0,01, Rf = 0,22). Man erhielt ein farbloses Öl.

#### 6.5 Herstellung von ( $\pm$ )-(5RS)-5-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepiniumchlorid

Das primäre Amin ( $\pm$ )-(1RS)-2-(3-Amino-1-phenylpropyl)benzaldehyddimethylacetal (450 mg, 1,58 mmol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem THF (650 ml) gelöst. Die Lösung wurde mit p-Toluolsulfonsäure (456 mg, 2,40 mmol) versetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde NaBH<sub>3</sub>CN (201 mg, 3,20 mmol) zugegeben und der Ansatz für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 3$  cm, Höhe = 20 cm, Fraktionsgröße = 20 ml, EtOAc/CH<sub>3</sub>OH/Dimethylethanamin = 95/5/0,01, Rf = 0,16). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

Das Öl des ( $\pm$ )-(5RS)-5-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepins wurde in Et<sub>2</sub>O (10 ml) gelöst und mit etherischer HCl als Hydrochlorid gefällt. Umkristallisieren aus Acetonitril ergab farblose Kristalle des ( $\pm$ )-(5RS)-5-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepiniumchlorids.

#### 6.6 Herstellung von ( $\pm$ )-(5RS)-2-Butyl-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin (101 mg, 0,45 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (498 mg, 3,60 mmol) und 1-Brombutan (74 µl, 0,54 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (10 ml) gelöst und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 2$  cm, Höhe = 20 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, EtOAc/Dimethylethanamin = 1/0,01, Rf = 0,41). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

**Beispiel 7**

Herstellung der Verbindung der Formel (12), ( $\pm$ )-(5RS)-2-(3-Methylbut-2-enyl)-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von ( $\pm$ )-(5RS)-5-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepiniumchlorid, das wie in Beispiel 6.1 bis 6.5 beschrieben hergestellt wurde.

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin (113 mg, 0,51 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (566 mg, 4,09 mmol) und 1-Brom-3-methylbut-2-en (94  $\mu$ l, 0,76 mmol) wurden in CH<sub>3</sub>CN (10 ml) gelöst und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 2,5 cm, Höhe = 20 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, Cyclohexan/EtOAc = 6/4, R<sub>f</sub> = 0,16). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

**Beispiel 8**

Herstellung der Verbindung ( $\pm$ )-(5RS)-2-Butyl-(RS)-5-[(RS)- $\alpha$ -methoxybenzyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzoazepin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von ( $\pm$ )-(3RS,4RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-hydroxy-4-phenylbutyronitril, das wie in Beispiel 1.1 bis 1.5 beschrieben hergestellt wurde.

**8.1 Herstellung von ( $\pm$ )-(3RS,4RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-methoxy-4-phenylbutyronitril**

Der Alkohol ( $\pm$ )-(3RS,4RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-hydroxy-4-phenylbutyronitril (540 mg, 1,74 mmol) und CH<sub>3</sub>I (540  $\mu$ l, 8,68 mmol) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem THF (25 ml) gelöst. Der Ansatz wurde mit NaH (60proz., 87 mg, 2,17 mmol) versetzt und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (15 ml) versetzt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde

- 90 -

durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 3$  cm, Höhe = 18 cm, Fraktionsgröße = 20 ml, Petrolether/EtOAc = 9/1, Rf = 0,24). Man erhielt einen farblosen Feststoff.

#### 8.2 Herstellung von ( $\pm$ )-(5RS)-5-[(RS)- $\alpha$ -Methoxybenzyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin

Das Nitril ( $\pm$ )-(3RS,4RS)-3-[2-(Dimethoxymethyl)phenyl]-4-methoxy-4-phenylbutyronitril (200 mg, 0,62 mmol) wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem THF (15 ml) gelöst und mit einem Eis/Wasserbad auf 4 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde mit LiAlH4 (24 mg, 0,62 mmol) versetzt und für 4 Stunden unter Kühlung und für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit THF (25 ml) verdünnt und tropfenweise mit Wasser hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt.

Das Rohprodukt wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem THF (300 ml) gelöst. Diese Lösung wurde mit p-Toluolsulfonsäure (175 mg, 0,92 mmol) versetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde NaBH4 (47 mg, 1,23 mmol) zugegeben und der Ansatz für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaHCO3-Lösung (100 ml) versetzt und viermal mit CH2Cl2 (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K2CO3 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 3.5$  cm, Höhe = 25 cm, Fraktionsgröße = 20 ml, EtOAc/CH3OH/ Dimethylethanamin = 9/1/0.01, Rf = 0,25). Man erhielt ein farbloses Öl.

#### 8.3 Herstellung von ( $\pm$ )-(5RS)-2-Butyl-(RS)-5-[(RS)- $\alpha$ -methoxybenzyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin

Das sekundäre Amin ( $\pm$ )-(5RS)-5-[(RS)- $\alpha$ -Methoxybenzyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzoazepin (100 mg, 0,37 mmol), K2CO3 (414 mg, 2.99 mmol) und 1-Brombutan (48 µl, 0,45 mmol) wurden in CH3CN (10 ml) gelöst und für 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 ml) versetzt und viermal mit CH2Cl2 (40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na2SO4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 2$  cm, Höhe = 22 cm,

Fraktionsgröße = 10 ml, EtOAc/Dimethylethanamin = 1/0,01, Rf = 0,42). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

### Beispiel 9

Herstellung der Verbindung ( $\pm$ )-(6RS)-Methyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-3-benzoazocin-3-carboxylat

#### 9.1 Herstellung von 2-Iodbenzaldehyd

2-Iod-benzylalkohol (10,0 g, 43,1 mmol) wurden in Wasser (60 ml) und CH<sub>3</sub>COOH (80 ml) suspendiert und auf 80°C erhitzt. Anschließend wurde eine Lösung von (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CeNO<sub>3</sub> (41,5 g, 75,7 mmol) gelöst in Wasser (50 ml) innerhalb von 10 Minuten zugetropft und weitere 10 Minuten bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (360 ml) versetzt und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der gelbliche Rückstand wurde durch Flashchromatographie über Kieselgel 60 (40 – 63 µm, (Merck), Säule Ø 6 cm, Höhe 15 cm, Fraktionsgröße 65 ml, Petrolether : EtOAc = 9:1, Rf = 0,65) gereinigt. Man erhielt einen blassgelben Feststoff.

#### 9.2 Herstellung von (E)- und (Z)-1-Iod-2-(2-methoxyvinyl)benzol

Das Phosphoniumsalz H<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl (20,7 g, 60,3 mmol) wurde in absolutem THF (50 ml) suspendiert und mit einem Aceton/Trockeneis-Bad auf - 78 °C gekühlt. Zu dieser Suspension wurde eine Kalium-tert-butylat-Lösung (52,0 ml, 52,0 mmol) so zugetropft, dass die Temperatur nicht über - 50 °C stieg. Die Kühlung wurde für 25 Minuten zu Bildung des Ylids entfernt. Anschließend wurde eine Lösung aus 2-Iodbenzaldehyd (10,0 g, 43,1 mmol) gelöst in absolutem THF (30 ml) zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und der Ansatz wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (80 ml) versetzt und fünfmal mit EtOAc (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Ø = 8 cm,

Höhe = 10 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, Petrolether/EtOAc = 9/1, Rf = 0,84). Das erhaltene Öl wurde mit Petrolether versetzt und das daraufhin ausgefallene  $\text{OPPh}_3$  wurde durch eine Filtration über Kieselgur entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und einer Hochvakuumdestillation unterzogen. Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### 9.3 Herstellung von 2-(2-Iodphenyl)-acetaldehyddimethylacetal

Der Vinylether (E)- und (Z)-1-Iod-2-(2-methoxyvinyl)benzol (10,0 g, 38,5 mmol) und p-Toluolsulfonsäure (2,93 g, 15,4 mmol) wurden in absolutem MeOH (265 ml) gelöst und für 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde mit 5 N NaOH (30 ml, 0,15 mol) versetzt und viermal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### 9.4 Herstellung von (E)- und (Z)-3-[2-(2,2-Dimethoxyethyl)phenyl]-3-phenylacrylnitril

2-(2-Iodphenyl)-acetaldehyddimethylacetal (4,00 g, 13,7 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (31 mg, 0,14 mmol),  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  (4,42 g, 13,7 mmol), Zimtnitril (10,6 g, 109 mmol) und  $\text{NaHCO}_3$  (17,2 g, 0,21 mol) wurden in DMF (120 ml) suspendiert und für 24 Stunden auf 140 °C erhitzt. Die Lösung wurde mit Wasser (650 ml) versetzt und fünfmal mit Et<sub>2</sub>O (400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit Wasser (300 ml) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing$  = 8 cm, Höhe = 15 cm, Fraktionsgröße = 100 ml, Petrolether/EtOAc = 95/5, Rf(E) = 0,34 und Rf(Z) = 0,25). Man erhielt ein farbloses Öl.

#### 9.5 Herstellung von $(\pm)$ -(1RS)-2-[2-(3-Amino-1-phenylpropyl)phenyl]acetaldehyddimethylacetal

Zuerst wurde das alkalische, hochreaktive Raney-Nickel hergestellt. Hierzu wurde die gepulverte Al-(50%)-Ni-(50%)-Legierung (5,00 g) in Wasser (50 ml) aufgeschlemmt. Ohne Kühlung wurde festes NaOH zugegeben bis die Reaktion beendet war. Die Suspension wurde 10 Minuten stehen gelassen

und anschließend mit einem Wasserbad für 30 Minuten auf 70 °C erhitzt. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und das Raney-Nickel mit 5 N NaOH (10 ml, 50,0 mmol) aufgenommen.

Zu dieser Suspension wurde (E)- und (Z)-3-[2-(2,2-Dimethoxyethyl)phenyl]-3-phenylacrylnitril (2,55 g, 8,70 mmol) gelöst in CH<sub>3</sub>OH (25 ml) gegeben und bei Raumtemperatur in einer Stahlbombe für 48 Stunden mit 8 bar H<sub>2</sub> beschickt. Die Suspension wurde über Kieselgur (Celite®) filtriert und das Filtrat wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Ø = 6 cm, Höhe = 16 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, EtOAc/CH<sub>3</sub>OH/Dimethylethanamin = 8/2/0,01, Rf = 0,24). Man erhielt ein farbloses Öl.

#### 9.6 Herstellung von (±)-(3RS)-Methyl-N-{3-[2-(2,2-Dimethoxyethyl)phenyl]-3-phenylpropyl}carboxylat

Das primäre Amin (±)-(1RS)-2-[2-(3-Amino-1-phenylpropyl)phenyl]acetaldehyddimethylacetal (2,01 g, 6,72 mmol) und Et<sub>3</sub>N (1,21 ml, 8,74 mmol) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem Toluol (120 ml) gelöst. Der Ansatz wurde mit Chlorameisensäuremethylester (0,66 ml, 8,74 mmol) versetzt und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (40 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (320 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (Ø = 6 cm, Höhe = 18 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, n-Hexan/EtOAc = 7/3, Rf = 0,15). Man erhielt ein farbloses Öl.

#### 9.7 Herstellung von (±)-(6RS)-Methyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-3-benzoazocin-3-carboxylat

(±)-(3RS)-Methyl-N-{3-[2-(2,2-Dimethoxyethyl)phenyl]-3-phenylpropyl}carboxylat (1,96 g, 5,51 mmol) wurde in THF (220 ml) gelöst und mit 2 N HCl (28,7 ml, 57,3 mmol) versetzt. Die Lösung wurde für 16 Stunden auf 50 °C erhitzt. Der Ansatz wurde mit 2 N NaOH (28,7 ml, 57,3 mmol) neutralisiert und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (320 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde

durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 6,5$  cm, Höhe = 21 cm, Fraktionsgröße = 65 ml, n-Hexan/EtOAc = 8/2, Rf = 0,41. Man erhielt ein farbloses Öl.

### Beispiel 10

Herstellung der Verbindung ( $\pm$ )-(6RS)-3-Methyl-6-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-3-benzoazocin

Die Herstellung erfolgte ausgehend von ( $\pm$ )-(6RS)-Methyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-3-benzoazocin-3-carboxylat, das wie in Beispiel 9.1 bis 9.7 beschrieben hergestellt wurde.

#### 10.1 Herstellung von ( $\pm$ )-(6RS)-Methyl-6-Phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-3-benzoazocin-3-carboxylat

Das Enamid ( $\pm$ )-(6RS)-Methyl-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-3-benzoazocin-3-carboxylat (890 mg, 3,04 mmol) und Pd/C (10proz., 900 mg) wurden in absolutem CH<sub>3</sub>OH (60 ml) suspendiert und für 16 Stunden mit H<sub>2</sub> (1 bar) beschickt. Der Ansatz wurde über Kieselgur (Celite®) filtriert und das Filtrat wurde mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 ml) versetzt und viermal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt ( $\varnothing = 4,5$  cm, Höhe = 20 cm, Fraktionsgröße = 30 ml, n-Hexan/EtOAc = 7/3, Rf = 0,33). Man erhielt ein blassgelbes Öl.

#### 10.2 Herstellung von ( $\pm$ )-(6RS)-3-Methyl-6-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-3-benzoazocin

Das Carbamat ( $\pm$ )-(6RS)-Methyl-6-Phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-3-benzoazocin-3-carboxylat (133 mg, 0,45 mmol), wurde unter Stickstoff-Atmosphäre in absolutem THF (25 ml) gelöst und mit einem Eis/Wasserbad auf 4 °C abgekühlt. Die Lösung wurde mit LiAlH<sub>4</sub> (85 mg, 2,25 mmol) versetzt und für 4 Stunden unter Kühlung und für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit THF (25 ml) verdünnt und tropfenweise mit Wasser hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie gereinigt (( $\varnothing = 2,5$  cm, Höhe = 30 cm, Fraktionsgröße = 10 ml, EtOAc /Dimethylethanamin = 1/0,01, Rf = 0,32). Man erhielt ein farbloses Öl.

### Beispiel 11

Bestimmung der  $\sigma_1$ -Rezeptor-Affinität und der  $\sigma_2$ -Rezeptor-Affinität und der Selektivität der Bindung gegenüber der Bindung an den  $\kappa$ -Rezeptor

Die Affinität einer Substanz zu einem Rezeptor kann „in vitro“ mit Hilfe von kompetitiven Rezeptor-Bindungsstudien bestimmt werden, bei der ein Radioligand und die zu untersuchende Testverbindung um die Rezeptorbindungsstelle konkurrieren. Die dafür verwendeten radioaktiv markierten Liganden müssen eine hohe Affinität und Selektivität zu diesem Rezeptor aufweisen.

Bei Inkubation des Rezeptors mit einem Liganden stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht zwischen freiem Liganden L, ungebundenen Rezeptor R auf der einen Seite und Ligand-Rezeptor-Komplex LR auf der anderen Seite ein.

Daraus lässt sich die folgende Beziehung der Gleichgewichtsdissoziationskonstante  $K_d$  gemäß folgender Gleichung (a) ableiten:

$$K_d = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[R] \cdot [L]}{[RL]} \quad (a)$$

Die Dissoziationskonstante  $K_d$  ist ein Maß für die Stabilität des Ligand-Rezeptor-Komplexes. Je kleiner der Wert für  $K_d$  ist, umso höher ist die Affinität des Liganden zum untersuchten Rezeptor. Die Affinität einer Verbindung zu einem Rezeptor kann durch Kompetitionsexperimente ermittelt werden. Das Ausmaß der Kompetition der Substanz mit dem Radioliganden um die Rezeptor-Bindungstellen lässt Rückschlüsse auf die Affinität dieser Substanz zum Rezeptor zu. Hierzu wird bei konstanter Radioliganden- und Rezeptor-Konzentration eine Versuchsreihe mit unterschiedlichen Konzentrationen der zu bestimmenden Verbindung durchgeführt. Innerhalb jeder Versuchsreihe werden auch die Gesamtbinding des Radioliganden ohne Zusatz einer konkurrierenden Verbindung, sowie die unspezifische Bindung des Radioliganden nach Zugabe einer hochaffinen Substanz in hoher Konzentration mitbestimmt. Nach Einstellung des Gleichgewichts werden die nicht gebundenen

Liganden (Radioligand und Testsubstanz) durch Filtration abgetrennt und anschließend die vom Rezeptor gebundene Radioaktivität (Radioligand-Rezeptor-Komplex) durch Szintillationsmessung ermittelt.

Hieraus lässt sich die Restbindung des Radioliganden in Prozent berechnen:

$$\% \text{ Restbindung} = \frac{[\text{gemessene Bindung}] - [\text{unspezifische Bindung}]}{[\text{maximale Bindung}] - [\text{unspezifische Bindung}]} \cdot 100\% \quad (\text{b})$$

Für die Hemmung in Prozent ergibt sich: Hemmung [%] = 100 % - Restbindung [%].

Die Restbindung in Prozent wird anschließend gegen den dekadischen Logarithmus der Konzentration der Testsubstanz aufgetragen. Hierbei wird eine sigmoide Kurve erhalten, aus der sich die Substanz-Konzentration ermitteln lässt, bei der die Restbindung des Radioliganden auf die Hälfte reduziert wird ( $\text{IC}_{50}$ -Wert).

Nach der Gleichung (c) von Cheng und Prusoff (Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099–3108) lässt sich bei bekannter Konzentration [L] und Gleichgewichtsdissoziationskonstante  $K_d$  des Radioliganden aus dem  $\text{IC}_{50}$ -Wert die Inhibitionsgleichgewichtskonstante  $K_i$  der Testsubstanz berechnen:

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}} \quad (\text{c})$$

mit

- $K_i$  Gleichgewichtskonstante der Testverbindung
- $\text{IC}_{50}$  Testsubstanzkonzentration, bei der 50 % des Radioliganden verdrängt wird
- [L] Konzentration des Radioliganden
- $K_d$  Gleichgewichtsdissoziationskonstante des Radioliganden.

Der  $K_i$ -Wert wurde nach der Methode gemäß C. Maier, B. Wünsch J. Med. Chem. 2002, 45, 438 – 448 und U. Wirt, D. Schepmann, B. Wünsch, Eur. J. Org. Chem.- 2007, 462 – 475 bestimmt.

Die Gesamtbinding und die unspezifische Bindung des Radioliganden wurden bei allen Versuchsreihen mitbestimmt. Die angegebenen  $K_i$ -Werte wurden durch Versuchsreihen mit jeweils 6 verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz bestimmt. Für Testsubstanzen, die eine hohe Affinität zeigten, wurden die  $K_i$ -Werte drei verschiedenen Tagen bestimmt und die Standardabweichung des ermittelten Mittelwerts (SEM = „standard error of mean“) angegeben.

#### Testlösungen

Die Verbindungen gemäß der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) wurden jeweils in Dimethylsulfoxid (DMSO) zu einer 10 mM Lösung gelöst. Anschließend wurde diese Stammlösung bei -78 °C eingefroren. Bei Bedarf wurde die Probe aufgetaut und mit Inkubationspuffer auf die erforderlichen Konzentrationen verdünnt.

#### Allgemeine Durchführung

Zuerst wurde ein Testlauf mit sechs unterschiedlichen Konzentrationen (Konzentration  $c = 10^{-5}$  mol/l,  $10^{-6}$  mol/l,  $10^{-7}$  mol/l,  $10^{-8}$  mol/l,  $10^{-9}$  mol/l,  $10^{-10}$  mol/l) durchgeführt. Die Lösungen wurden jeweils zwei Mal vermessen. Anschließend wurden die weiteren Testläufe ebenfalls mit sechs verschiedenen Konzentrationen durchgeführt. Diese wurden so gewählt, dass der abgeschätzte  $IC_{50}$ -Wert im mittleren Bereich der Konzentrationsspanne lag. Meistens konnten die gleichen Konzentrationen wie im Screening verwendet werden.

Die Auswertung der Verdrängungsexperimente erfolgte über nichtlineare Regression mit GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software). Die erhaltenen  $IC_{50}$ -Werte wurden nach der Gleichung von Cheng und Prusoff (Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099–3108) in  $K_i$ -Werte umgerechnet. Die zur Berechnung notwendigen Gleichgewichtsdissoziationskonstanten der Radioliganden ( $K_d$ -Werte) wurden der Literatur entnommen.

Die Testläufe wurden dreifach ausgeführt und jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM, „standard error of the mean“) berechnet.

#### Standardisierung der Assays

Zur Standardisierung des Messverfahrens wurde für unterschiedliche Konzentrationen der Rezeptorpräparation sowohl die unspezifische als auch die Gesamtbinding gemessen. Die Konzentration der Rezeptorpräparationen wurde anschließend so gewählt, dass die unspezifische Bindung bei etwa 10 % der Gesamtbinding lag. Dadurch war eine optimale Konzentration an gewünschtem Rezeptor in der Proteinsuspension gewährleistet. Anschließend folgte die Bestimmung der Proteinkonzentration nach Bradford (ca. 1,5 mg/ml bis 4,0 mg/ml).

#### 11.1 Untersuchung der Affinität zum $\sigma_1$ -Rezeptor

Die Untersuchungen zur Bestimmung der  $\sigma_1$ -Affinitäten der Verbindungen wurden mit Rezeptormaterial aus Meerschweinchenganzhirn durchgeführt. Als Radioligand wurde [ $^3$ H]-(+)-Pentazocin (42,5 Ci/mmol, Fa. Perkin Elmer) verwendet. Zur Überprüfung des in-vitro-Testsystems wurden die K<sub>i</sub>-Werte der Referenzsubstanzen Haloperidol und (+)-Pentazocin (Fa. Perkin Elmer) bestimmt und mit Literaturwerten verglichen.

#### Herstellung der $\sigma_1$ -Rezeptorpräparation

Alle vorbereiteten Lösungen wurden auf Eis gekühlt. Fünf Meerschweinchenhirne wurden mit ca. 5 – 6facher Menge Saccharose-Lösung (0,32 M) versetzt und im Potter (Elvehjem-Potter, Fa. Braun) unter Eiskühlung homogenisiert (ca. 800 bis 1000 Umdrehungen/Minute). Das Homogenisat wurde in Zentrifugengefäße (40 ml) gegeben und in der Hochleistungskühlzentrifuge (Sorvall RC-5, Fa. Thermo Fisher Scientific) zentrifugiert (2900 Umdrehungen/Minute, 4 °C, 10 Minuten). Der Überstand wurde in Ultrazentrifugengefäße (40 ml) gegeben und erneut zentrifugiert (23500 x g, 4 °C, 20 Minuten, Sorvall RC-5, Fa. Thermo Fisher Scientific).

Der Überstand der Ultrazentrifugation wurde verworfen und das Pellet mit wenig eiskaltem TRIS-Puffer (50 mM, pH 7,4, 1,66 g Tris-Base, 5,72 g Tris-HCl, ad 1 l Wasser) versetzt. Durch kräftiges

Schütteln (Vortexer) wurde das Pellet resuspendiert und 30 Minuten bei Raumtemperatur (22 °C) unter kontinuierlichem Schütteln inkubiert. Anschließend wurde die Suspension nochmals zentrifugiert (23500 x g, 4 °C, 20 Minuten). Der Überstand wurde verworfen und das Pellet mit etwas kaltem TRIS-Puffer aufgenommen. Nach Homogenisierung im Potter wurden die unspezifische und die Gesamtbinding bestimmt. Anschließend wurde die Proteinsuspension mit TRIS-Puffer verdünnt, so dass die unspezifische Bindung etwa 10 % der Gesamtbinding betrug, und eine Proteinbestimmung nach Bradford durchgeführt (Proteinstandard: Bovines Serum Albumin, Firma Sigma-Aldrich). Der Proteingehalt der Präparation lag in der Regel bei ca. 1,5 mg / ml. Das Homogenisat wurde in 2 ml-Eppendorfgefäß abgefüllt und bei -80 °C eingefroren.

#### Bestimmung der Affinität zum $\sigma_1$ -Rezeptor

Ausgehend von der 10 mM Stammlösung der Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) wurden durch Verdünnen mit Puffer Lösungen der Verbindungen in verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Als Radioligand wurde [<sup>3</sup>H]-(+)-Pentazocin (42,5 Ci/mmol, Fa. Perkin Elmer) in TRIS-Puffer (50 mM, pH 7,4) verwendet. Vor der Durchführung der Bindungsstudien wurden die Filtermatte (Filtermat A, Fa. Perkin-Elmer) 3 Stunden in Polyethylenimin-Lösung (0,2 %) eingelegt, um die unspezifische Bindung zu reduzieren. Die Gesamtbinding und die unspezifische Bindung wurden bei jedem Testlauf mitbestimmt. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde der Assay in Gegenwart eines großen Überschusses unmarkierten (+)-Pentazocins (10  $\mu$ M) durchgeführt. Zur Messung der Gesamtbinding wurde der Assay ohne Testsubstanz durchgeführt und das fehlende Volumen durch Puffer ersetzt. In einem Gesamtvolumen von 200  $\mu$ l wurden 50  $\mu$ l TRIS-Puffer, 50  $\mu$ l Lösung der Verbindung, 50  $\mu$ l Radioligand-Lösung (8 nM; entspricht 2 nM im Assay) und zuletzt 50  $\mu$ l der Rezeptorpräparation (ca. 1,5 mg / ml) in eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte (Standard 96-well Multititerplatte, Fa. Diagonal) pipettiert. Nach dem Füllen aller Vertiefungen wurde die Platte mit einem Deckel verschlossen und 3 Stunden bei 37 °C und ca. 500 Umdrehungen / Minute mit einem Schüttler (Eigenbau) geschüttelt. Nach der Inkubation wurde der Deckel abgenommen und die Platte mit Hilfe des Zellsammlers Unifilter 96 Harvester (Fa. Perkin-Elmer) durch eine Filtermatte abgesaugt. Die Vertiefungen wurden fünfmal unter verminderter Druck mit Wasser gewaschen. Nach dem Waschen wurde die Filtermatte bei verminderter Druck im geöffneten Zellsammler Unifilter 96 Harvester erst vorgetrocknet, danach im vorgeheizten

- 100 -

Trockenschrank 5 Minuten bei 95 °C vollständig getrocknet. Anschließend wurde Meltilex-Schmelzsintillator (Meltilex A, Fa. Perkin-Elmer) auf die Filtermatte gelegt und im Trockenschrank ca. 2 – 3 Minuten bei 95 °C erhitzt, bis der Schmelzsintillator die Matte komplett durchdrungen hatte. Bei Raumtemperatur erstarrte der Szintillator innerhalb 1 Minute wieder vollständig, so dass die Filtermatte im Szintillationszähler (Microbeta TRILUX, Fa. Perkin-Elmer) vermessen werden konnte ([<sup>3</sup>H]-Messprotokoll; 5 Minuten-Messzeit pro Vertiefung). Der K<sub>d</sub>-Wert des Radioliganden [<sup>3</sup>H]-(+)-Pentazocin (K<sub>d</sub> = 2,9 nM) wurde der Literatur entnommen.

Es konnte festgestellt werden, dass die Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) jeweils eine sehr hohe Affinität für den σ<sub>1</sub>-Rezeptor von 8,5 ± 0,62 nM, 3,6 ± 2,1 nM, 7,1 ± 5,5 nM, 2,4 ± 1,6 nM, 4,9 ± 1,9 nM, 2,0 ± 0,3 nM und 12 ± 10 nM aufwiesen.

#### 11.2 Bestimmung der Affinität zum σ<sub>2</sub>-Rezeptor

Die Untersuchungen zur Bestimmung der σ<sub>2</sub>-Affinitäten der Verbindungen wurden mit Rezeptormaterial aus Rattenlebern durchgeführt. Als Radioligand wurde [<sup>3</sup>H]-Ditolyguanidin (Di-[p-ring-<sup>3</sup>H]-1,3-di-o-tolyguanidin, 50 Ci/mmol, Fa. ARC) eingesetzt. Da Ditolyguanidin mit σ<sub>1</sub>- und σ<sub>2</sub>-Rezeptoren interagiert, wurde zur Absättigung der σ<sub>1</sub>-Rezeptoren ein Überschuss (2 μM) des nicht radioaktiv markierten σ<sub>1</sub>-selektiven Liganden (+)-Pentazocin zugesetzt. Zur Überprüfung des in-vitro-Testsystems wurde der K<sub>i</sub>-Wert der Referenzsubstanz Ditolyguanidin (Fa. Perkin Elmer) bestimmt und mit dem K<sub>i</sub>-Wert aus der Literatur verglichen.

#### Herstellung der σ<sub>2</sub>-Rezeptorpräparation

Alle vorbereiteten Lösungen wurden auf Eis gekühlt. Zwei zerkleinerte Rattenlebern wurden mit ca. 5 – 6facher Menge Saccharose-Lösung (0,32 M) versetzt und im Potter (Elvehjem-Potter, Fa. Braun) unter Eiskühlung homogenisiert (ca. 800 bis 1000 Umdrehungen/Minute). Das Homogenisat wurde in Zentrifugengefäße (40 ml) gegeben und in der Hochleistungskühlzentrifuge (Sorvall RC-5, Fa. Thermo Fisher Scientific) zentrifugiert (2900 Umdrehungen/Minute, 4 °C, 10 Minuten). Der Überstand wurde in Ultrazentrifugengefäße (40 ml) gegeben und erneut zentrifugiert (31000 x g, 4 °C, 20 Minuten, Sorvall RC-5, Fa. Thermo Fisher Scientific).

Der Überstand der Ultrazentrifugation wurde verworfen und das Pellet mit wenig eiskaltem TRIS-Puffer (50 mM, pH 8,0, 1,66 g Tris-Base, 5,72 g Tris-HCl, ad 1 l Wasser) versetzt. Durch kräftiges Schütteln (Vortexer) wurde das Pellet resuspendiert und 30 Minuten bei Raumtemperatur (22 °C) unter kontinuierlichem Schütteln inkubiert. Anschließend wurde die Suspension nochmals zentrifugiert (31000 g, 4 °C, 20 Minuten). Der Überstand wurde verworfen und das Pellet mit etwas kaltem TRIS-Puffer (50 mM, pH 8) aufgenommen. Nach Homogenisierung im Potter wurden die unspezifische und die Gesamtbinding bestimmt. Anschließend wurde die Proteinsuspension mit TRIS-Puffer (50 mM, pH 8) verdünnt, so dass die unspezifische Bindung etwa 10 % der Gesamtbinding betrug, und eine Proteinbestimmung nach Bradford durchgeführt (Proteinstandard: Bovines Serum Albumin, Firma Sigma-Aldrich). Der Proteingehalt der Präparation lag in der Regel bei ca. 2 mg / ml. Das Homogenisat wurde in 2 ml-Eppendorfgefäß abgefüllt und bei -80 °C eingefroren.

#### Bestimmung der Affinität zum σ<sub>2</sub>-Rezeptor

Ausgehend von der 10 mM Stammlösung der Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) wurden durch Verdünnen mit Puffer Lösungen der Verbindungen in verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Als Radioligand wurde [<sup>3</sup>H]-Ditolylguanidin (Di-[p-ring-<sup>3</sup>H]-1,3-di-o-tolylguanidin, 50 Ci/mmol, Fa. ARC) in TRIS-Puffer (50 mM, pH 8) verwendet. Vor der Durchführung der Bindungsstudien wurden die Filtermatten (Filtermat A, Fa. Perkin-Elmer) 3 Stunden in Polyethylenimin-Lösung (0,2 %) eingelegt, um die unspezifische Bindung zu reduzieren. Die Gesamtbinding und die unspezifische Bindung wurden bei jedem Testlauf mitbestimmt. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde der Assay in Gegenwart eines großen Überschusses unmarkierten Ditolylguanidins (10 μM) durchgeführt. Zur Messung der Gesamtbinding wurde der Assay ohne Testsubstanz durchgeführt und das fehlende Volumen durch Puffer ersetzt. In einem Gesamtvolumen von 200 μl wurden 50 μl (+)-Pentazocin-Lösung (2μM, entspricht 500nM im Assay), 50 μl Lösung der Verbindung, 50 μl Radioligand-Lösung (12 nM; entspricht 3 nM im Assay) und zuletzt 50 μl der Rezeptorpräparation (ca. 2 mg / ml) in eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte (Standard 96-well Multititerplatte, Fa. Diagonal) pipettiert. Nach dem Füllen aller Vertiefungen wurde die Platte mit einem Deckel verschlossen und 3 Stunden bei 37 °C und ca. 500 Umdrehungen / Minute

mit einem Schüttler (Eigenbau) geschüttelt. Nach der Inkubation wurde der Deckel abgenommen und die Platte mit Hilfe des Zellsammlers Unifilter 96 Harvester (Fa. Perkin-Elmer) durch eine Filtermatte abgesaugt. Die Vertiefungen wurden fünfmal unter vermindertem Druck mit Wasser gewaschen. Nach dem Waschen wurde die Filtermatte bei vermindertem Druck im geöffneten Zellsammler Unifilter 96 Harvester erst vorgetrocknet, danach im vorgeheizten Trockenschrank 5 Minuten bei 95 °C vollständig getrocknet. Anschließend wurde Meltilex-Schmelzsintillator (Meltilex A, Fa. Perkin-Elmer) auf die Filtermatte gelegt und im Trockenschrank ca. 2 – 3 Minuten bei 95 °C erhitzt, bis der Schmelzsintillator die Matte komplett durchdrungen hatte. Bei Raumtemperatur erstarrte der Sintillator innerhalb 1 Minute wieder vollständig, so dass die Filtermatte im Szintillationszähler (Microbeta TRILUX, Fa. Perkin-Elmer) vermessen werden konnte ( $[^3\text{H}]$ -Messprotokoll; 5 Minuten-Messzeit pro Vertiefung). Der  $K_d$ -Wert des Radioliganden [ $^3\text{H}$ ]-Ditolylguanidin ( $K_d = 17,9 \text{ nM}$ ) wurde der Literatur entnommen.

Es konnte festgestellt werden, dass die Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) jeweils eine Affinität für den  $\sigma_2$ -Rezeptor von 345 nM, 256 nM, 889 nM, 125 nM,  $54 \pm 12 \text{ nM}$ , 178 nM und 112 nM aufwiesen.

Die Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) wiesen jeweils eine Affinität für den  $\sigma_2$ -Rezeptor auf, die niedriger lag als die Affinität für den  $\sigma_1$ -Rezeptor. Es konnte festgestellt werden, dass die Benzoazepin-Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) jeweils eine hohe Präferenz für den  $\sigma_1$ -Rezeptor aufwiesen. So lag der  $\sigma_2/\sigma_1$ -Selektivitätsfaktor der Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) jeweils bei 41, 71, 125, 52, 13, 88 und 9.

### 11.3 Bestimmung der Affinität zum $\kappa$ -Rezeptor

Die Membranpräparation zur Bestimmung der  $\kappa$ -Rezeptoraffinität wurde aus Meerschweinchenganzhirn gewonnen. Als Radioligand wurde [ $^3\text{H}$ ]-U-69593 (55 Ci/mmol, Amersham) verwendet. Zur Überprüfung des in-vitro-Testsystems wurden die  $K_i$ -Werte von U-

- 103 -

69593(Fa. Perkin Elmer), U-50488 (Fa. Perkin Elmer) und GR-89696 (Fa. Biotrend) bestimmt und mit den Angaben in der Literatur verglichen.

#### Herstellung der κ-Rezeptorpräparation

Alle vorbereiteten Lösungen wurden auf Eis gekühlt. Fünf Meerschweinchenhirne wurden mit ca. 5 – 6facher Menge Saccharose-Lösung (0,32 M) versetzt und im Potter (Elvehjem-Potter, Fa. Braun) unter Eiskühlung homogenisiert (ca. 800 bis 1000 Umdrehungen/Minute). Das Homogenisat wurde in Zentrifugengefäße (40 ml) gegeben und in der Hochleistungskühlzentrifuge (Sorvall RC-5, Fa. Thermo Fisher Scientific) zentrifugiert (2900 Umdrehungen/Minute, 4 °C, 10 Minuten). Der Überstand wurde in Ultrazentrifugengefäße (40 ml) gegeben und erneut zentrifugiert (23500 x g, 4 °C, 20 Minuten, Sorvall RC-5, Fa. Thermo Fisher Scientific).

Der Überstand der Ultrazentrifugation wurde verworfen und das Pellet mit wenig eiskaltem TRIS-Puffer pH 7,4 (50 mM, pH 7,4, 1,66 g Tris-Base, 5,72 g Tris-HCl, ad 1 l Wasser). Durch kräftiges Schütteln (Vortexer) wurde das Pellet resuspendiert und 30 Minuten bei Raumtemperatur (22 °C) unter kontinuierlichem Schütteln inkubiert. Anschließend wurde die Suspension nochmals zentrifugiert (23500 g, 4 °C, 20 Minuten). Der Überstand wurde verworfen und das Pellet mit etwas kaltem TRIS-Puffer aufgenommen. Nach Homogenisierung im Potter wurden die unspezifische und die Gesamtbinding bestimmt. Anschließend wurde die Proteinsuspension mit TRIS-Puffer verdünnt, so dass die unspezifische Bindung etwa 10 % der Gesamtbinding betrug, und eine Proteinbestimmung nach Bradford durchgeführt (Proteinstandard: Bovines Serum Albumin, Firma Sigma-Aldrich). Der Proteingehalt der Präparation lag in der Regel bei ca. 1,5 mg / ml. Das Homogenisat wurde in 2 ml-Eppendorfgefäß abgefüllt und bei -81 °C eingefroren.

#### Bestimmung der Affinität zum κ-Rezeptor

Ausgehend von der 10 mM Stammlösung der Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) wurden durch Verdünnen mit Puffer Lösungen der Verbindungen in verschiedenen Konzentrationen hergestellt. Als Radioligand wurde [<sup>3</sup>H]-U69593 (Amersham) in TRIS-Puffer (50 mM, pH 7,4) verwendet. Vor der Durchführung der Bindungsstudien wurden die Filtermatten (Filtermat A, Fa. Perkin-Elmer) 2,5 Stunden in Polyethylenimin-Lösung (0,2 %) eingelegt, um die

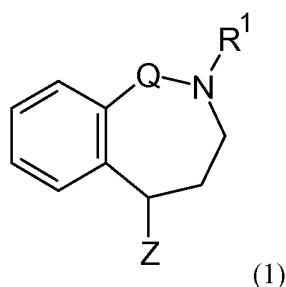
unspezifische Bindung zu reduzieren. Die Gesamtbinding und die unspezifische Bindung wurden bei jedem Testlauf mitbestimmt. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde der Assay in Gegenwart eines großen Überschusses unmarkierten U69593 (10 µM) durchgeführt. Zur Messung der Gesamtbinding wurde der Assay ohne Testsubstanz durchgeführt und das fehlende Volumen durch Puffer ersetzt. In einem Gesamtvolumen von 200 µl wurden 50 µl TRIS-MgCl<sub>2</sub>-Puffer (50 mM, pH 7,4, 8 mM MgCl<sub>2</sub>), 50 µl Lösung der Verbindung, 50 µl Radioligand-Lösung (4 nM; entspricht 1 nM im Assay) und zuletzt 50 µl Proteinlösung (ca. 1,5 mg / ml) in eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte (Standard 96-well Multititerplatte, Fa. Diagonal) pipettiert. Nach dem Füllen aller Vertiefungen wurde die Platte mit einem Deckel verschlossen und 2,5 Stunden bei 37 °C und ca. 500 Umdrehungen / Minute mit einem Schüttler (Eigenbau) geschüttelt. Nach der Inkubation wurde der Deckel abgenommen und die Platte mit Hilfe des Zellsammilers Unifilter 96 Harvester (Fa. Perkin-Elmer) durch eine Filtermatte abgesaugt. Die Vertiefungen wurden fünfmal unter verminderterem Druck mit Wasser gewaschen. Nach dem Waschen wurde die Filtermatte bei verminderterem Druck im geöffneten Zellsammler Unifilter 96 Harvester erst vorgetrocknet, danach im vorgeheizten Trockenschrank 5 Minuten bei 95 °C vollständig getrocknet. Anschließend wurde Meltilex-Schmelzsintillator (Meltilex A, Fa. Perkin-Elmer) auf die Filtermatte gelegt und im Trockenschrank ca. 2 – 3 Minuten bei 95 °C erhitzt, bis der Schmelzsintillator die Matte komplett durchdrungen hatte. Bei Raumtemperatur erstarrte der Szintillator innerhalb 1 Minute wieder vollständig, so dass die Filtermatte im Szintillationszähler (Microbeta TRILUX, Fa. Perkin-Elmer) vermessen werden konnte ([<sup>3</sup>H]-Messprotokoll; 5 Minuten-Messzeit pro Vertiefung). Der K<sub>d</sub>-Wert des Radioliganden [<sup>3</sup>H]-U69593 (K<sub>d</sub> = 0,67 nM) wurde der Literatur entnommen.

Es konnte festgestellt werden, dass die Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) jeweils eine nur geringe Affinität für den κ-Rezeptor aufwiesen, so dass die IC<sub>50</sub>-Werte deutlich über 1 µM lagen.

Dies zeigt, dass sich die Verbindungen der Formeln (4), (5), (6), (7), (8), (11) und (12) durch eine hohe Selektivität der Bindung an den σ-Rezeptor insbesondere den σ<sub>1</sub>-Rezeptor gegenüber der Bindung an den κ-Rezeptor auszeichnen.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) wie nachstehend angegeben und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester:



worin:

Q ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend  $-(CH_2)_n-$  wobei n ist 1 oder 2 und/oder  $-CH=CH-;$

Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, Phenyl und/oder  $-X\text{-}Phenyl;$

X ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend O, S, NH,  $NR^4$ ,  $C(OR^2)R^3$  und/oder  $-(CH_2)_n-$  wobei n ist 1, 2, 3 oder 4;

$R^1$  ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H,  $C_1\text{-}C_{20}\text{-Alkyl}$ ,  $C_2\text{-}C_{20}\text{-Alkenyl}$ ,  $C_3\text{-}C_{10}\text{-Cycloalkyl}$ ,  $C_6\text{-}C_{10}\text{-Aryl}$ ,  
Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,  
Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S,

wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann,

COO(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), COO(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), COO(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), COO(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl), COO(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), C(O)(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), C(O)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder C(O)(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> sind jeweils gleich oder unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe umfassend H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl,

Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

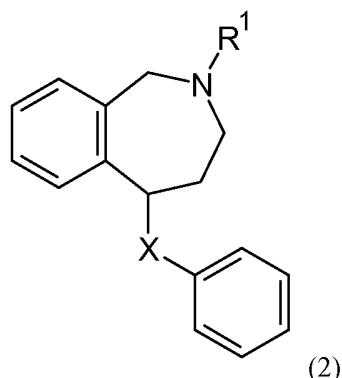
Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann;

R<sup>4</sup> ist C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Verbindungen die nachstehende allgemeine Formel (2) aufweisen:



worin:

X ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend NH, NR<sup>4</sup>, O, S und/oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- wobei n ist 1, 2, 3 oder 4;

R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend H; C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl; C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl; Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist,

Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder

Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann;

R<sup>4</sup> ist C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Acyl.

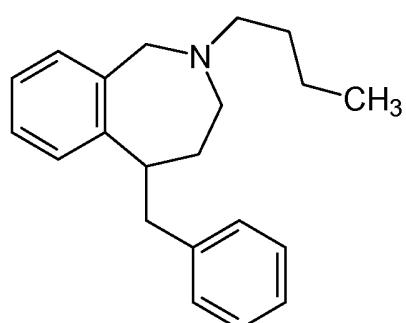
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass

X ist -CH<sub>2</sub>- und

R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend unverzweigtes C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Cyclohexylmethyl, 3-Methylbut-2-enyl, und/oder Phenylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei die Phenylgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Fluor, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.

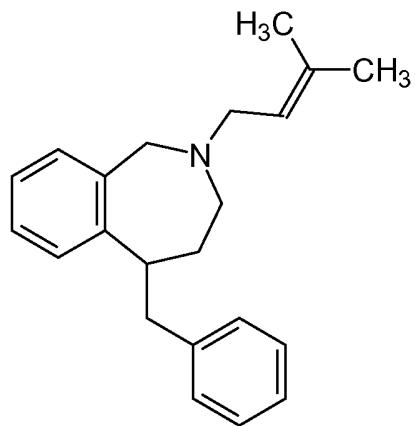
4. Verbindung nach einem der vorherigen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Verbindung die nachstehende Formel (4) aufweist:

- 109 -



(4).

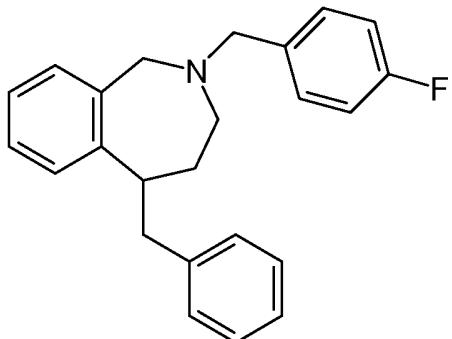
5. Verbindung nach einem der vorherigen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Verbindung die nachstehende Formel (5) aufweist:



(5).

6. Verbindung nach einem der vorherigen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Verbindung die nachstehende Formel (6) aufweist:

- 110 -



(6).

7. Verwendung von Verbindungen nach einem der vorherigen Ansprüche zur Verwendung als Arzneimittel.

8. Verwendung von Verbindungen nach einem der vorherigen Ansprüche als Arzneimittel zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung und/oder zur Diagnose von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Tumor-Erkrankungen und/oder zur Immunsuppression.

9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Erkrankungen des zentralen Nervensystems neuropathologische, neuropsychiatrische und/oder neurodegenerative Störungen, Symptome und/oder Fehlfunktionen umfassen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe umfassend kognitive Dysfunktion, kognitive Erkrankungen, Demenzerkrankungen insbesondere senile Demenz, Morbus Alzheimer, Gedächtnisverlust, neuropathische Schmerzen, Schmerz-bedingte Störungen, Analgesie, Migräne, diabetische Neuropathie, Fibromyalgie-Syndrom, neurodegenerative Erkrankungen und Störungen der extrapyramidalen motorischen Funktion, Morbus Parkinson, Psychosen, Depression, bipolare oder unipolare Depressionen, Hypertension oder Angstzustände, spezifische oder generalisierte Angststörungen, substanzinduzierte Angststörungen, Panikanfall, Agoraphobie, spezifische oder unspezifische Phobien, Sozialphobie, Zwangsstörungen, bipolare Störungen, Essstörungen wie Fettsucht, Magersucht, Bulimie oder Esssucht, posttraumatischer Stress, akuter Stress, pathologische Aggression, Epilepsie und Anfälle im allgemeinen, Schizophrenie, Autismus, Aufmerksamkeitsstörungen wie Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom, Schlafkrankheit, prämenstruelle dysphorische Störung, Amnesie, insbesondere substanzindizierte

Amnesie, Abhängigkeit, Drogen-bedingte Störungen, Alkoholismus, Drogenmissbrauch, Drogenabhängigkeit, Drogenentzug, cerebrovaskuläre Störungen, demyelinisierende Erkrankungen, Multiple Sklerose, Lesch-Nyhan Syndrom, progressive supramuskulare Lähmung, Morbus Huntington, Tic-Erkrankungen, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, motorischen Störungen des Schlafs, wie Restless Legs Syndrom oder Parasomnie, tardive Dyskinesie, supranukleäre Blickparese, schlafbezogenes Ess-Syndrom, nächtliches Essen, weibliche Belastungsinkontinenz, chronisches Müdigkeitssyndrom, Sexualstörungen wie vorzeitige Ejakulation oder männliche Impotenz und/oder thermoregulatorische Störungen.

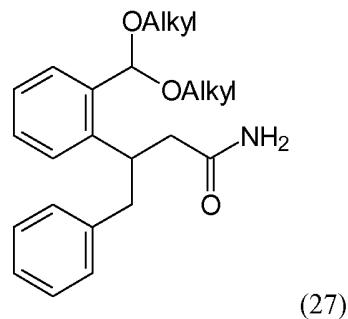
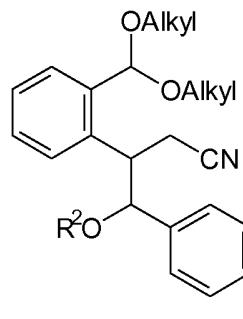
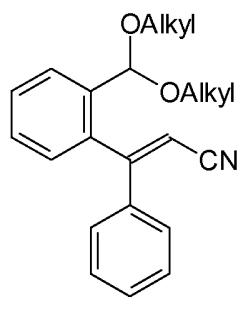
10. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprue, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Tumor-Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Gehirntumore, Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Speiseröhren-Krebs, mesenchymale Geschwulste, Magenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Prostatakrebs, Kopf-Hals-Krebs, Blasenkrebs, Nierenkrebs, Leberzellkarzinom, Urogenitaltumore, Schilddrüsenkrebs, Darmkrebs, kleinzelliges Bronchialkarzinom und/oder nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

11. Arzneimittel umfassend wenigstens eine Verbindung nach einem der vorherigen Ansprue und/oder deren Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und/oder Ester.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit Q gleich  $-CH_2-$ , **dadurch gekennzeichnet**, dass das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

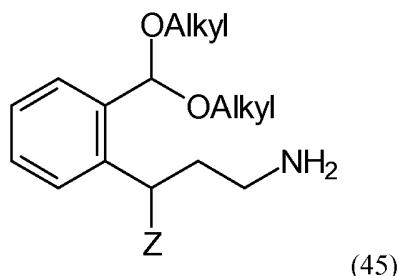
- a) Umsetzung eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Phenylacrylnitril unter Einführen des Strukturelementes Z gleich Phenyl zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (15) oder mit Acrylnitril und Einführen des Strukturelementes Z gleich  $-CH(OR^2)$ -Phenyl oder Z gleich  $-CH_2$ -Phenyl zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formeln (22) oder (27)

- 112 -



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- b) Hydrierung der in Schritt a) erhaltenen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formeln (15), (22) und/oder (27) zu einem primären Amin gemäß der allgemeinen Formel (45)

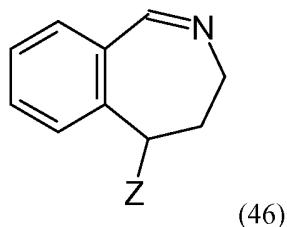


worin:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus, und

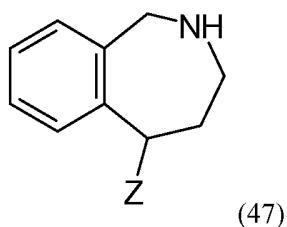
Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl;

- c) Cyclisierung des in Schritt b) erhaltenen primären Amins gemäß der allgemeinen Formel (45) zu einem cyclischen Imin gemäß der allgemeinen Formel (46)



worin Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl;

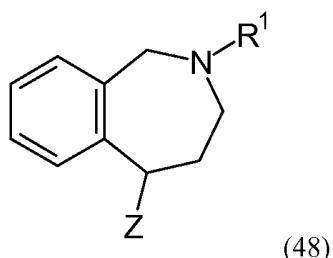
- d) Reduktion des in Schritt c) erhaltenen cyclischen Imins gemäß der allgemeinen Formel (46) zu einem cyclischen sekundären Amin gemäß der allgemeinen Formel (47)



worin Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl;

- e) Alkylierung des in Schritt d) erhaltenen sekundären Amins gemäß der allgemeinen Formel (47) unter Einführung von R<sup>1</sup> ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl

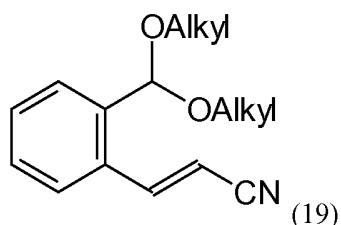
wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (48)



worin Z ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Phenyl, -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl und/oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl.

13. Verfahren nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Einführen des Strukturelementes Z gleich -CH(OR<sup>2</sup>)-Phenyl in Schritt a) die folgenden Schritte umfasst:

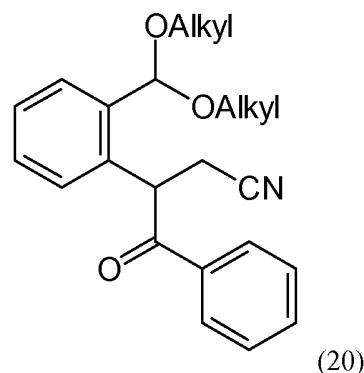
- aa) Umsetzung der durch Umsetzen eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Acrylnitril erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (19)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus

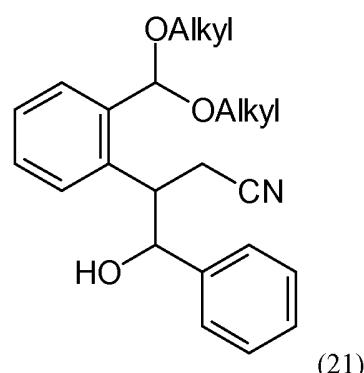
- 115 -

mit Benzaldehyd zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (20)



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

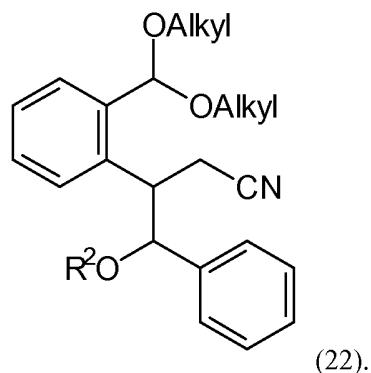
- bb) Reduktion des in Schritt aa) erhaltenen Ketons gemäß der allgemeinen Formel (20) zu einem Alkohol gemäß der allgemeinen Formel (21)



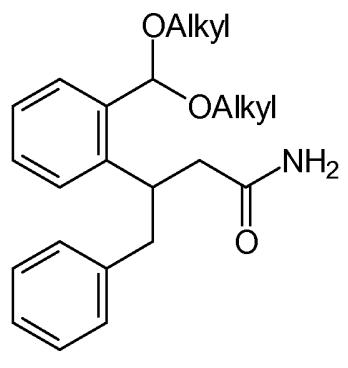
worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- cc) Veretherung des in Schritt bb) erhaltenen Alkohols gemäß der allgemeinen Formel (21) mit einem Halogenid des Strukturelementes R<sup>2</sup> ausgenommen H zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (22)

- 116 -



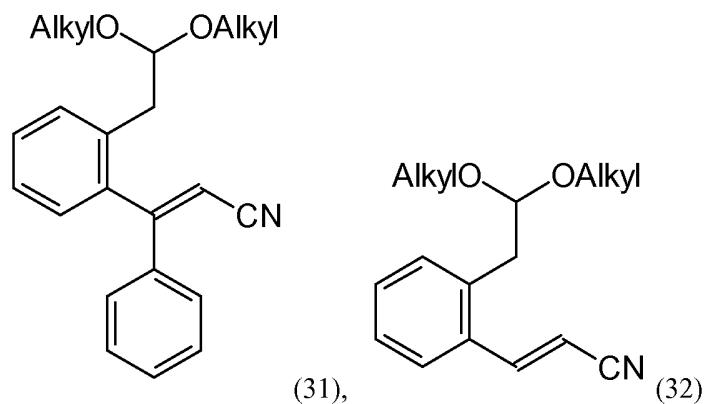
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass man zur Einführung des Strukturelementes Z gleich -CH<sub>2</sub>-Phenyl in Schritt cc) eine hydrogenolytische Entfernung der OH-Gruppe des in Schritt bb) erhaltenen Alkohols gemäß der allgemeinen Formel (21) zu einer Gruppe -CH<sub>2</sub>- entsprechend einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (27) durchführt:



worin Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit Q ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- und/oder -CH=CH-, **dadurch gekennzeichnet**, dass Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

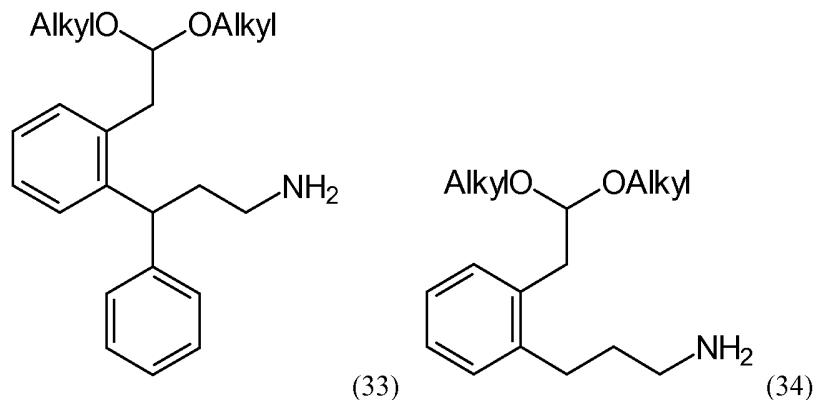
- 4a) Umsetzung eines 2-Halogenbenzaldehydacetals mit Phenylacrylnitril zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (31) oder mit Acrylnitril zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (32)



worin jeweils:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 4b) Hydrierung der in Schritt 4a) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (31) oder (32) zu einem primären Amin gemäß der allgemeinen Formel (33) oder (34)

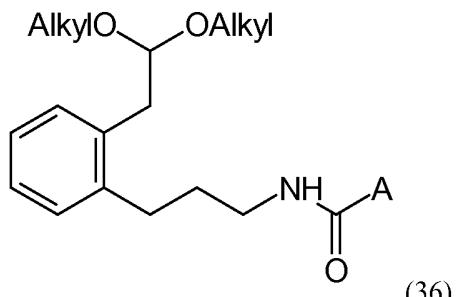
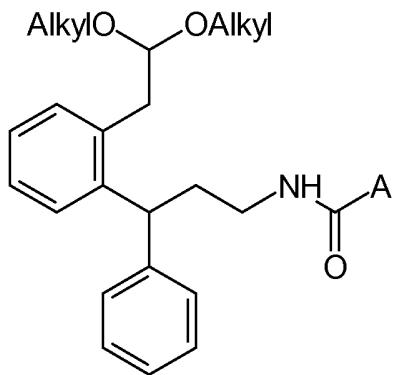


worin jeweils:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 4c) Acylierung des in Schritt 4b) erhaltenen primären Amins gemäß der Formel (33) oder (34) mit einem Acylhalogenid Halogen-C(O)-A wobei A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>19</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), O(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), O(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder O(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist.

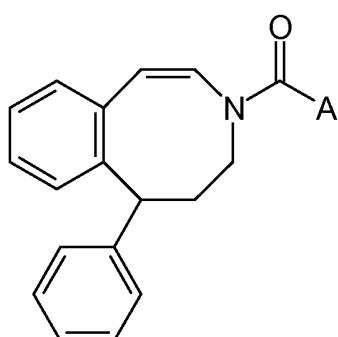
zu einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (35) oder (36)



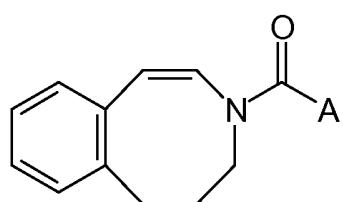
worin jeweils:

Alkyl ist jeweils gleich oder unabhängig voneinander C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl oder beide Alkylgruppen bilden gemeinsam mit dem Sauerstoff, an den sie jeweils gebunden sind, ein cyclisches Acetal aus;

- 4d) Cyclisierung der in Schritt 4c) erhaltenen Verbindung gemäß der allgemeinen Formel (35) oder (36) zu einem achtgliedrigen Enamid gemäß der Formel (37) oder (38)



(37)



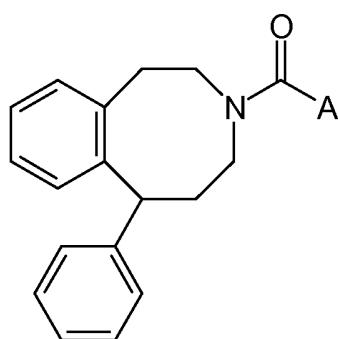
(38)

worin A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>19</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), O(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), O(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl),

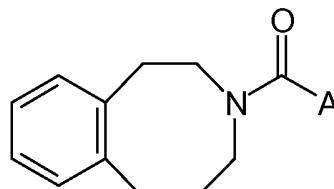
O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder O(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10

Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

- 4e) Hydrierung des in Schritt 4d) erhaltenen achtgliedrigen Enamids gemäß der allgemeinen Formel (37) oder (38) zu einer Verbindung gemäß der Formel (39) oder (40)



(39)

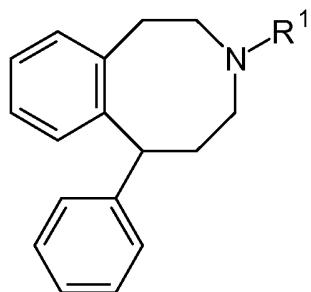


(40)

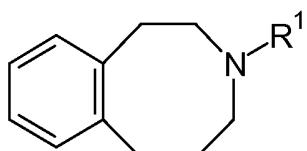
worin A ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>19</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann, O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl), O(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Alkenyl), O(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl), O(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl) und/oder O(Arylalkyl) wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist;

- 121 -

- 4f) Reduktion der in Schritt 4e) erhaltenen Verbindung gemäß der Formel (39) oder (40) zu einem Amin gemäß der Formel (41) oder (42)



(41)



(42)

worin R<sup>1</sup> ist ausgewählt aus der Gruppe umfassend C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, Cycloalkylalkyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkylalkenyl wobei die Cycloalkylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Arylalkenyl wobei die Arylgruppe 6 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkenylteil 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, Cycloalkenylalkyl wobei die Cycloalkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, und/oder Heterocyclalkyl wobei die Heterocyclgruppe 4 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und der Alkylteil 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und wobei das wenigstens eine Heteroatom ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend N, O und/oder S, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl-, Aryl- und/oder Heterocyclgruppe mit einer oder mehreren gleichen oder verschiedenen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe umfassend Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>, CN und/oder NO<sub>2</sub> substituiert sein kann.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2009/059899

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

INV.	C07D223/16	C07D225/06	A61K31/55	A61P25/18
------	------------	------------	-----------	-----------

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555610 Database accession no. 121975 (BRN) abstract &amp; BIOORG. MED. CHEM., vol. 9, no. 8, 2001, pages 1957-1966,</p> <p>-----</p> <p>DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555611 Database accession no. 7702038, 1452869 (BRNs) abstract &amp; TETRAHEDRON LETT., vol. 46, no. 39, 2005, pages 6753-6755,</p> <p>-----</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	1,7,11
X		1

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 November 2009

14/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Weisbrod, Thomas

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/059899
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555612 Database accession no. 9324479 (BRN) abstract & J. ORG. CHEM., vol. 62, no. 8, 1997, pages 2544-2549, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555613 Database accession no. 1427160, 1428452, 1430226 (BRNs) abstract & J. PRAKT. CHEM., vol. 17, 1962, page 293, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555614 Database accession no. 9049516 (BRN) weitere "accession nos." 9053697, 9059050, 9059581, 9062439, 9065376 (BRNs). abstract & SYNTHESIS, vol. 5, 2002, pages 601-604, -----	1
X	US 3 840 522 A (COMER ET AL) 8 October 1974 (1974-10-08) Spalte 1, Zeile 59 bis Spalte 2, Zeile 63; Beispiele, unter anderem Nr. 10, 37-45, 48. -----	1,7-9,11
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555621 Database accession no. 6481886, 6462104, 1575779 (BRNs) abstract & J. CHEM. RES., MINIPRINT, vol. 2, 1987, pages 554-575, -----	1
X	US 3 225 031 A (SHERLOCK MARGARET H) 21 December 1965 (1965-12-21) Spalte 1; Ansprüche; Beispiele. -----	1,7-9,11
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/059899
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA [Online]          CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,          OHIO, US; "5-Phenyl-2-benzazepine          derivatives"          XP002555869          retrieved from STN          Database accession no. 1984:407057          CAS-RNs 6196-46-9, 90512-26-8, 90512-27-9,          90512-28-0, 90512-29-1.          abstract          -&amp; JP 59 013761 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO          CO., LTD., JAPAN)          24 January 1984 (1984-01-24)</p> <p>-----</p>	1,7-9,11
A	<p>EP 0 463 810 A (SUNTORY LTD [JP])          2 January 1992 (1992-01-02)          Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>WO 93/00313 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH          [US]) 7 January 1993 (1993-01-07)          Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele,          insbesondere Seite 78, Nr. 67, Seite 85,          Nr. 102.</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>LARGENT ET AL.: "Novel antipsychotic          drugs share high affinity for sigma          receptors"          EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,          vol. 155, no. 3,          18 October 1988 (1988-10-18), pages          345-347, XP023760624          ISSN: 0014-2999 [retrieved on 1988-10-18]          the whole document</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online]          BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,          FRANKFURT-MAIN, DE;          XP002555870          Database accession no. 1432629 (BRN)          Zitiert bezüglich des in D12 genannten          Cyclazocins.          abstract          &amp; ANALYTICAL CHEMISTRY,          vol. 36, 1964, page 1907,</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online]          BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,          FRANKFURT-MAIN, DE;          XP002555871          Database accession no. 1433757 (BRN)          Zitiert bezüglich des in D12 genannten          Pentazocins.          abstract          &amp; CHEM. PHARM. BULL.,          vol. 24, no. 6, 1976, pages 1246-1253,</p> <p>-----</p>	1-15
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2009/059899
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online]          BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,          FRANKFURT-MAIN, DE;          XP002555872          Database accession no. 1383795 (BRN)          Zitiert bezüglich des in D12 genannten          N-Allyl-normetazocins          abstract          &amp; J. HETTEROCYCL. CHEM.,          vol. 10, 1973, page 31,</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>BORISON ET AL.: "Sigma receptor          antagonism and antipsychotic actions in          schizophrenic patients"          EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,          vol. 183, no. 6, 6 July 1990 (1990-07-06),          page 2323, XP023837445          ISSN: 0014-2999 [retrieved on 1990-07-06]          the whole document</p> <p>-----</p>	1-15
P,A	<p>HUSAIN ET AL.: "Asymmetric synthesis and          sigma receptor affinity of          enantiomerically pure 1,4-disubstituted          tetrahydro-1H-3-benzazepines"          TETRAHEDRON ASYMMETRY, PERGAMON PRESS LTD,          OXFORD, GB,          vol. 20, no. 12, 2 July 2009 (2009-07-02),          pages 1383-1392, XP026281799          ISSN: 0957-4166 [retrieved on 2009-06-26]          Absatz "Introduction"; "Figure 1":          Verbindungen 1 bis 3; "Table 2".</p> <p>-----</p>	1-15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No <b>PCT/EP2009/059899</b>
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3840522	A 08-10-1974	NONE		
US 3225031	A 21-12-1965	NONE		
JP 59013761	A 24-01-1984	NONE		
EP 0463810	A 02-01-1992	CA 2045453 A1 DE 69116242 D1 DE 69116242 T2 HU 60486 A2 JP 2935541 B2 JP 4059775 A US 5158947 A		29-12-1991 22-02-1996 13-06-1996 28-09-1992 16-08-1999 26-02-1992 27-10-1992
WO 9300313	A 07-01-1993	AU 676993 B2 AU 2294592 A CA 2111957 A1 EP 0591426 A1 IE 922112 A1 JP 6509069 T PT 100639 A		10-04-1997 25-01-1993 07-01-1993 13-04-1994 30-12-1992 13-10-1994 30-09-1993

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/059899

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES	INV. C07D223/16	C07D225/06	A61K31/55	A61P25/18
---	-----------------	------------	-----------	-----------

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

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
C07D A61K A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online]            BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,            FRANKFURT-MAIN, DE;            XP002555610            Database accession no. 121975 (BRN)            Zusammenfassung            &amp; BIOORG. MED. CHEM.,            Bd. 9, Nr. 8, 2001, Seiten 1957-1966,            -----</p> <p>DATABASE BEILSTEIN [Online]            BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,            FRANKFURT-MAIN, DE;            XP002555611            Database accession no. 7702038, 1452869            (BRNs)            Zusammenfassung            &amp; TETRAHEDRON LETT.,            Bd. 46, Nr. 39, 2005, Seiten 6753-6755,            -----</p>	1,7,11  1
X		--/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. November 2009

14/12/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Weisbrod, Thomas

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/059899

## C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555612 Database accession no. 9324479 (BRN) Zusammenfassung & J. ORG. CHEM., Bd. 62, Nr. 8, 1997, Seiten 2544-2549, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555613 Database accession no. 1427160, 1428452, 1430226 (BRNs) Zusammenfassung & J. PRAKT. CHEM., Bd. 17, 1962, Seite 293, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555614 Database accession no. 9049516 (BRN) weitere "accession nos." 9053697, 9059050, 9059581, 9062439, 9065376 (BRNs). Zusammenfassung & SYNTHESIS, Bd. 5, 2002, Seiten 601-604, -----	1
X	US 3 840 522 A (COMER ET AL) 8. Oktober 1974 (1974-10-08) Spalte 1, Zeile 59 bis Spalte 2, Zeile 63; Beispiele, unter anderem Nr. 10, 37-45, 48. -----	1,7-9,11
X	DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002555621 Database accession no. 6481886, 6462104, 1575779 (BRNs) Zusammenfassung & J. CHEM. RES., MINIPRINT, Bd. 2, 1987, Seiten 554-575, -----	1
X	US 3 225 031 A (SHERLOCK MARGARET H) 21. Dezember 1965 (1965-12-21) Spalte 1; Ansprüche; Beispiele. -----	1,7-9,11
		-/-

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2009/059899

**C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE CA [Online]            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US; "5-Phenyl-2-benzazepine            derivatives"            XP002555869            gefunden im STN            Database accession no. 1984:407057            CAS-RNs 6196-46-9, 90512-26-8, 90512-27-9,            90512-28-0, 90512-29-1.            Zusammenfassung            -&amp; JP 59 013761 A (SANWA KAGAKU KENKYUSHO            CO., LTD., JAPAN)            24. Januar 1984 (1984-01-24)</p> <p>-----</p>	1,7-9,11
A	<p>EP 0 463 810 A (SUNTORY LTD [JP])            2. Januar 1992 (1992-01-02)            Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele.</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>WO 93/00313 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH            [US]) 7. Januar 1993 (1993-01-07)            Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiele,            insbesondere Seite 78, Nr. 67, Seite 85,            Nr. 102.</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>LARENT ET AL.: "Novel antipsychotic            drugs share high affinity for sigma            receptors"            EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,            Bd. 155, Nr. 3,            18. Oktober 1988 (1988-10-18), Seiten            345-347, XP023760624            ISSN: 0014-2999 [gefunden am 1988-10-18]            das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online]            BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,            FRANKFURT-MAIN, DE;            XP002555870            Database accession no. 1432629 (BRN)            Zitiert bezüglich des in D12 genannten            Cyclazocins.            Zusammenfassung            &amp; ANALYTICAL CHEMISTRY,            Bd. 36, 1964, Seite 1907,</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online]            BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,            FRANKFURT-MAIN, DE;            XP002555871            Database accession no. 1433757 (BRN)            Zitiert bezüglich des in D12 genannten            Pentazocins.            Zusammenfassung            &amp; CHEM. PHARM. BULL.,            Bd. 24, Nr. 6, 1976, Seiten 1246-1253,</p> <p>-----</p>	1-15
		-/-

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2009/059899	
---	--

**C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE BEILSTEIN [Online]          BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY,          FRANKFURT-MAIN, DE;          XP002555872          Database accession no. 1383795 (BRN)          Zitiert bezüglich des in D12 genannten          N-Allyl-normetazocins          Zusammenfassung          &amp; J. HETTEROCYCL. CHEM.,          Bd. 10, 1973, Seite 31,</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>BORISON ET AL.: "Sigma receptor          antagonism and antipsychotic actions in          schizophrenic patients"          EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY,          Bd. 183, Nr. 6, 6. Juli 1990 (1990-07-06),          Seite 2323, XP023837445          ISSN: 0014-2999 [gefunden am 1990-07-06]          das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-15
P,A	<p>HUSAIN ET AL.: "Asymmetric synthesis and          sigma receptor affinity of          enantiomerically pure 1,4-disubstituted          tetrahydro-1H-3-benzazepines"          TETRAHEDRON ASYMMETRY, PERGAMON PRESS LTD,          OXFORD, GB,          Bd. 20, Nr. 12, 2. Juli 2009 (2009-07-02),          Seiten 1383-1392, XP026281799          ISSN: 0957-4166 [gefunden am 2009-06-26]          Absatz "Introduction"; "Figure 1":          Verbindungen 1 bis 3; "Table 2".</p> <p>-----</p>	1-15

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Internationales Aktenzeichen  
**PCT/EP2009/059899**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3840522	A	08-10-1974	KEINE		
US 3225031	A	21-12-1965	KEINE		
JP 59013761	A	24-01-1984	KEINE		
EP 0463810	A	02-01-1992	CA 2045453 A1 DE 69116242 D1 DE 69116242 T2 HU 60486 A2 JP 2935541 B2 JP 4059775 A US 5158947 A		29-12-1991 22-02-1996 13-06-1996 28-09-1992 16-08-1999 26-02-1992 27-10-1992
WO 9300313	A	07-01-1993	AU 676993 B2 AU 2294592 A CA 2111957 A1 EP 0591426 A1 IE 922112 A1 JP 6509069 T PT 100639 A		10-04-1997 25-01-1993 07-01-1993 13-04-1994 30-12-1992 13-10-1994 30-09-1993