



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

03-31095

54 TÍTULO "34-DIHIDROPIRIDO C1, 2-AT PIRIMIDINAS
SUSTITUIDOS"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/505

71 SOLICITANTE GRUNENTHAL GIMBA

DOMICILIO ACHEN, ALEMANIA

74 APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22 BOGOTÁ, D. C., 11 DE ABRIL DE 2003

PETITORIO

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

② Nombre: GRÜENTHAL GmbH
Dirección: Zieglerstrasse 8, 52078
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución: AACHEN, ALEMANIA
IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☒
Número:

③ Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Dirección: Carrera 7 No 74 - 84, Of 506
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
No 17192.062 T P 50 007 CSJ

④ Nombre: Mathias GERLACH
Corinna MAUL
Utz-Peter JAGUSCH
Dirección: Alemania
Teléfono: 3132408 Fax: 3131647
E-mail:
Domicilio: ALEMANIA
IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número:

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No: WO 02/30933 A1 Fecha: 18 de abril de 2.002
Publicación Internacional No: Fecha:

⑥ TÍTULO (54) "3,4-DIMIDROPIRIDO [1,2-a]PIRIMIDINAS
SUSTITUIDAS"

⑦ Clasificación Internacional (51) AGIK 31/505

⑧ Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud
SI ☒ NO ☐
PCT 18 de abril de 2.002 PCT/EP01/11700
ALEMANIA 13 DE OCTUBRE DE 2.000 DE 100 50 662,3

⑨ Comprobante de pago No: 23,293 23,301 23,302
Fecha: 01 DE ABRIL DE 2.003 01 DE ABRIL DE 2.003 01 DE ABRIL DE 2.003

folio 2 exto de pub.
202047

[illegible]

⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Copia de la solicitud PCT
- ☐ Publicación de la solicitud ante OMPI
- ☒ Copia del reporte de la búsqueda internacional
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ Texto completo al castellano, con las reivindicaciones modificadas según el artículo 19
- ☐ Texto al castellano de la solicitud PCT, tal y como fue presentada
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser del caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA *H. Rubio*
 C.C. 17'192.062 de Bogotá
 T.P. 50.007 Consejo Superior de
 La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 030316035 00000000 Folios: 263
Fecha (A.B): 2003-04-11 16:00:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

REGISTRO
PATENTE DE INVENCION: "3,4-
DIHIDROPIRIDO [1,2,-
A]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 23,293
FECHA : ABRIL 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TINIKE STOL	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121361	01/04/2003	3,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTDA

SUPERINDUSTRIA S.A. CHENECIO
Adiacion : 03031055 00000000 Folios: 289
Fecha (AND): 2003-04-11 16:00:37
Transito : 311 PCI-PATENT 379 FASE MAGI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REGISTRO
PATENTE DE INVENCIÓN: "3,4-
DIHIDROPERIDO [1,2-
A]PIRANEDINAS SUSTITUIDAS

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 23,302
FECHA : ABRIL 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
YINIKE STOL	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121561	01/04/2003	3,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
	TOTAL :	112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

D E S G L O R A D O

D A

del Expediente No. 63 / 31095

Auto No. 2153

27feb/04

**PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBERTO RUBIO & CIA. LTI**

SPECIALIST: (OVER)

DATE: 11/11/1993

Page: 27

• 2025-04-11 16:00:37

7-20-52 : 911 FCT-PATENT 179 FASE MAIL 411 PRESENTAC

Dependencia: 2da DIVISION DE RECURSOS HUMANOS

MIT : 800176089-2

**REGISTRO
PATENTE DE INVENCION: "3,4-
DIHIDROPIRIDO [1,2,
A]PIRIMIDINAS SUSTITUIDAS**

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 23,301
FECHA : ABRIL 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
TINKE BTOL	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3121561	01/04/2003	3,120,000.00

***** C O N C E P T *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
		TOTAL :	112,000.00

SOM: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSIBLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

DECLARADO
A
del Excedente No 03/31095
Auto P.O 2153
27/6/64



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 50 662.3

Anmeldetag: 13. Oktober 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Substituierte 3,4-Dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidine

IPC: C 07 D 471/04

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. November 2002
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



W. Wehmayer

8

**Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(G 2929)**

Substituierte 3,4-Dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidine

5

Die vorliegende Anmeldung betrifft substituierte 3,4-Dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

10

15

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

20

25

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

30

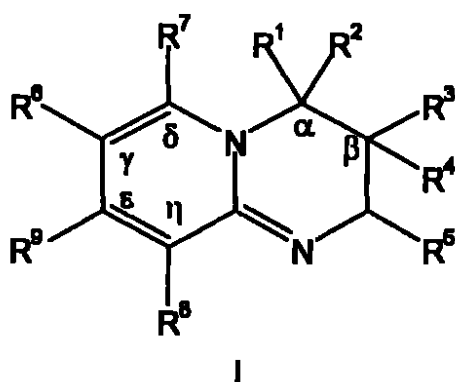
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen

möglichst keine der Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden mit μ -Rezeptoraffinität wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen.

5

Diese Aufgabe wird durch die Verbindungen der allgemeinen Struktur I gelöst, die analgetisch wirksam sind. Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um substituierte 3,4-Dihydro-pyrido[1;2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur I

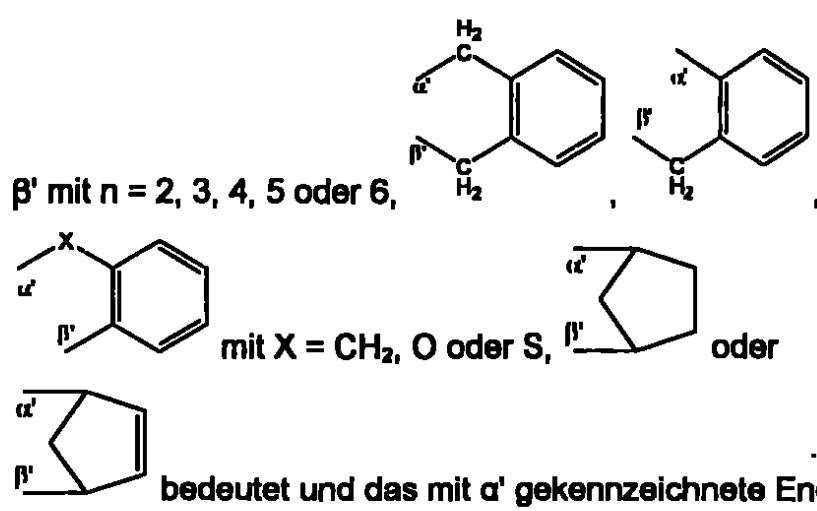
10



worin

- R¹ und R²** unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder
- 15
- 20
- 25

verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und
 Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
 ist, bedeuten, wobei einer von R^1 und R^2 H ist und der andere
 Rest von R^1 und R^2 nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn
 einer von R^1 und R^2 Aryl bedeutet, der andere Rest von R^1
 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,
 R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt
 ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist
 und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl,
 wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt
 oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei
 C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer
 von R^3 und R^4 H ist, oder
 einer der Reste R^1 oder R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 oder
 R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$
 oder 10, $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-$
 $CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_n-$



W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

R^5 C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert

ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet,

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₈-Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen Q bilden, wobei Q γ'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-δ' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I

verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^8 und R^9 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen T bilden, wobei T γ' -
5 $CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ oder $\gamma'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-\epsilon'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I
10 verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei U η' - $CR^{19}=CR^{20}-$
15 $CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^6 und R^7 wie oben definiert sind,
20 R^{10} C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
25 ist, $(C_{1-8}\text{-Alkyl})$ -Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}\text{-Alkyl})$ -Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder
30 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und

		Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
	R ¹¹	NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
5		verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
10		ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
15		ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
20	R ¹²	C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
25		
	R ¹³	C(=O)CH ₃ , C(=O)Phenyl, C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) oder eine andere übliche Amino-Schutzgruppe bedeutet,
30		

R¹⁴ H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl),
 N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-
 Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl,
 wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
 ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 bedeutet, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt
 ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder
 ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OAryl, wobei Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O-
 (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt
 ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder
 ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder
 ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist
 und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten, und
R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist
 und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Folgende Verbindungen der allgemeinen Struktur I sind im Stand der Technik bereits bekannt, ohne daß deren Verwendung in einem Arzneimittel oder zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe beschrieben wird. Es handelt sich hierbei um die Verbindungen 6-Chlor-2-(4-nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 2-(4-Nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 2-(2-Nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 2-(4-Nitro-phenyl)-4-(4-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und 2-(4-Chlor-phenyl)-4-(4-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, die von M. A. Abdel-Rahman, *Revue Roumaine de Chimie* **40**, 535-540 (1995), beschrieben wurden; 4-Ethoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und 4-Ethoxy-2-(2-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, die von L. S. Povarov, *Chem. Heterocycl. Comp.* **15**, 1369 (1979) (*C.A.* **92** (1980), 110889) beschrieben wurden; 4-Ethoxy-2-propyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 4-Propyl-2,3,3a,4,5,10a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]furo[3,2-e]pyrimidin und 4-Propyl-2,4,4a,5,6,11a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrano[3,2-e]pyrimidin, die von A. R. Katritzky, G. Qin, B. Yang, *Synthesis* **1998**, 704-706, beschrieben wurden.

Die Ausdrücke "C₁₋₈-Alkyl", "C₁₋₈-Alkyl" und "C₁₋₁₂-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 8 bzw. 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, d.h. C₁₋₈-Alkanylen, C₂₋₈-Alkenylen und C₂₋₈-Alkinylen bzw. C₁₋₈-Alkanylen, C₂₋₈-Alkenylen und C₂₋₈-Alkinylen bzw. C₁₋₁₂-Alkanylen, C₂₋₁₂-Alkenylen und C₂₋₁₂-Alkinylen. Dabei weisen Alkenyle mindestens eine C-C-Doppelbindung und Alkinylen mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, n-

Dodecyl; Ethylenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), Propinyl ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

5 Der Ausdruck " C_{3-8} -Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, die gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Vorteilhaft ist C_{3-8} -Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, 10 Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl enthält. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung besonders bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopropyl-2-carbonsäure, Cyclopropyl-2-carbonsäureethylester und Cyclohexyl.

15 Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung aromatische Kohlenwasserstoffe, u.a. Phenyle, Naphthyle und Anthracenyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren gesättigten, (partiell) ungesättigten oder aromatischen Ringsystemen kondensiert sein. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die 20 Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl aus der Gruppe ausgewählt, die Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl enthält. Besonders bevorzugte Aryl-Reste sind für die Zwecke der Erfindung m-Toluy, p-Hydroxy-phenyl, p-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl. 25

Der Ausdruck "Heteroaryl" steht für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen aromatischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome, enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind 30 und der Heterocyclus unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann; im Falle der Substitution am Heterocyclus können die

Heteroarylsubstituenten gleich oder verschieden sein und in jeder möglichen Position des Heteroaryls sein. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heteroaryl-
5 Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die Pyrrolyl, Indolyl, Furyl (Furanyl), Benzofuranyl, Thienyl (Thiophenyl), Benzothienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyranyl, Indolyl, Indazolyl, Purinyl, Pyrimidinyl, Indolizinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinazolinyl, Carbazolyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl enthält,
10 wobei die Bindung an die Verbindungen der allgemeinen Struktur I (bzw. II, III oder IV) über jedes beliebige und mögliche Ringglied des Heteroaryl-Restes erfolgen kann. Besonders bevorzugte Heteroaryl-Reste sind für die Zwecke dieser Erfindung Pyridin-2-yl, Furan-2-yl, 5-Methyl-furan-2-yl und 5-Nitro-furan-2-yl.

15

Die Ausdrücke "(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl" bzw. "(C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß C₁₋₈-Alkyl, Aryl und Heteroaryl die oben definierten Bedeutungen haben und über eine C₁₋₈-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur I (bzw. II, III oder IV) gebunden
20 sind.

20

Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen organischen Rest, der mindestens 1, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden sind
25 und der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt, aber nicht aromatisch ist, und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein. Bevorzugte Heteroatome sind Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Es ist bevorzugt, daß der Heterocyclyl-Rest ausgewählt ist aus der Gruppe, die
30 Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl und Morpholinyl enthält, wobei die Bindung an die Verbindung der allgemeinen Struktur I

(bzw. II, III oder IV) über jedes beliebige Ringglied des Heterocyclyl-Restes erfolgen kann.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl" und "Alkinyll" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO₂NH₂, SO₃H, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Die Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt sind für die Zwecke der Erfindung Methyl, Ethyl, n-Propyl, -CH₂-CH₂-OH oder CF₃.

In Bezug auf "Aryl", "Alkyl-Aryl", "Heteroaryl", "Alkyl-Heteroaryl", "Heterocyclyl", sowie "Cycloalkyl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "ein- oder mehrfach substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome

des Ringsystems durch F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Heteroaryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Alkyl-Heteroaryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Alkyl-Heteroaryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl, S-Aryl, S-Heteroaryl, S-Alkyl-Aryl, S-Alkyl-Heteroaryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl, O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Heteroaryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-Heteroaryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₈-Alkyl, C(=S)C₁₋₈-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₈-Alkyl-Aryl, C(=S)C₁₋₈-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heteroaryl, C(=S)-Heteroaryl, C(=O)-Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Alkyl-Heteroaryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, S(O)-Alkyl, S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, CF₃, =O, =S; C₁₋₈-Alkanyl, C₂₋₈-Alkenyl, C₂₋₈-Alkynyl, -C₁₋₈-Alkyl-C(O)O-C₁₋₈-Alkyl; Phenyl, Benzyl, Naphthyl und/oder Heterocyclyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Für Aryl sind dabei besonders bevorzugte Substituenten F, OH, CH₃ und OCH₃. Für Heteroaryl sind besonders bevorzugte Substituenten CH₃ und NO₂. Für Cycloalkyl sind besonders bevorzugte Substituenten CO₂H und CO₂-Ethyl.

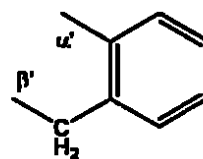
Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I, die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.

Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur I mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Ebenfalls bevorzugt sind die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z.B. durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.

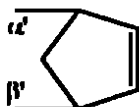
Alle erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten mindestens ein Asymmetriezentrum, nämlich das mit R^5 substituierte Kohlenstoffatom der Struktur I. Daher können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder Diastereomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren vorliegen. Bevorzugt liegen die Verbindungen der allgemeinen Struktur I als enantiomerenreine Verbindungen vor.

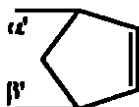
25

Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche 3,4-Dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur I, in denen einer der Reste R^1 und R^2 OR^{10} , SR^{10} , C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, oder einer von R^1 und R^2



zusammen mit einem von R^3 und R^4 W bilden, wobei W



oder  bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und

R^4 H oder C_{1-8} -Alkyl bedeuten, R^5 C_{3-8} -Cycloalkyl, Heteroaryl, $C(=O)R^{11}$,

CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet, R^6 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, C_{1-8} -Alkyl,

5 CF_3 oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH oder C_{1-8} -Alkyl

bedeutet, oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q $\gamma'-CR^{15}=CR^{16}-$

$CR^{17}=CR^{18}-\delta'$ bedeutet, R^8 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , O- $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, CO_2H ,

$CONH_2$ oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^9 H, OH, CF_3 oder C_{1-8} -Alkyl bedeutet,

oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei U $\epsilon'-CH=CH-CH=CH-\eta'$

10 bedeutet, R^{10} C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C_{1-8} -Alkyl

bedeutet, R^{14} OC $_{1-8}$ -Alkyl bedeutet, einer von R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{17} H oder

OH bedeutet und die anderen Reste von R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{17} H bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

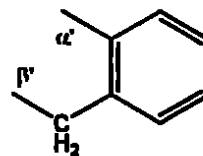
15 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Struktur I, in

denen einer der Reste R^1 und R^2 O- $(CH_2)_2$ -OH, S-Phenyl, CH_3 , Phenyl, 3-

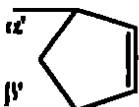
Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-

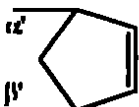
Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl oder 2-Naphthyl bedeutet,

einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer von R^1 und



20 R^2 zusammen mit einem von R^3 und R^4 W bilden, wobei W



oder  bedeutet, und die beiden anderen Reste von R^1 , R^2 , R^3 und

R^4 H bedeutet, R^5 Cyclopropyl, 2- $(C(=O)O$ -Ethyl)-cyclopropyl, Cyclohexyl,

2-Pyridinyl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, $C(=O)$ Phenyl, CO_2H

oder CO_2 Ethyl, R^6 H, Cl, Br, CN, NO_2 , CO_2 Ethyl, Methyl, CF_3 oder Phenyl

bedeutet, R^7 H, Cl, CN, NH_2 , OH, Methyl oder n-Propyl bedeutet, oder R^8 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q γ' -CH=CH-CH=CR¹⁸- δ' bedeutet, R^8 H, Cl, Br, NO_2 , OH, O-CH₂-Phenyl, CO₂H oder Methyl bedeutet, R^8 H oder Methyl bedeutet, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei U ϵ' -CH=CH-CH=CH- η' bedeutet, und R^{18} H oder OH bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Die am meisten bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen sind jene, die ausgewählt sind aus:

- 10 9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 15 7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 20 7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 25 7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 30 7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

- 4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-9-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 5 7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 10 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 2-[7,9-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 15 2-[9-Chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 2-[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 20 2-[7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 2-[9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 25 2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 7,9-Dichlor-4-phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 30

- 7-Nitro-4-phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 5 7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 10 9-Chlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 15 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[12-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 20 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-9-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[12-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 25 7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 30

- 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 5 9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 10 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 15 9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- [7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 20 [7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- [7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 25 [4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- [4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- [7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 30

- [7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
5 [7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
10 [4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
2-(7,9-Dichlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
15 2-(7,9-Dibrom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
2-(9-Chlor-2-cyclopropyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
2-(2-Cyclopropyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
20 9-Chlor-2-cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-2-cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
25 9-Chlor-2-cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-(7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
30

- 2-(7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
2-(7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
5 2-(9-Chlor-2-cyclohexyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
2-(2-Cyclohexyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
10 7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
15 9-Chlor-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
20 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
25 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-[7,9-Dibrom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
30

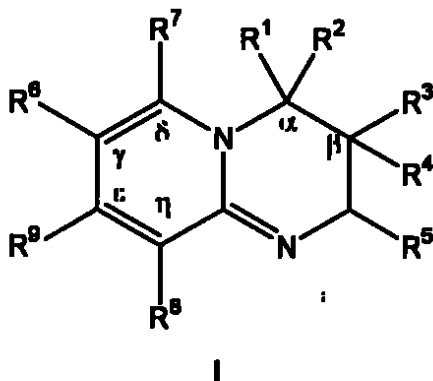
- 2-[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
2-[9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
5 2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
2-[4-(4-Fluor-phenyl)-4-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
9-Benzyloxy-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
10 8-Methyl-7-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dichlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
15 9-Chlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
8-Methyl-9-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7-Nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
20 9-Nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7-Brom-9-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-6-methyl-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
25 7,9-Dibrom-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,
7-Methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
30

- 9-Benzoyloxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 8-Methyl-7-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 5 6-Chlor-9-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 7,9-Dichlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 10 9-Chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 8-Methyl-9-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 7-Nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 15 7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 9-Nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 7-Brom-9-methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 20 4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-ol,
- 7-Chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 25 4-Phenylsulfanyl-6-propyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 7,9-Dibrom-6-methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 30

- 7,9-Dibrom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
1-Phenylsulfanyl-3-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-10-ol,
5 2-Methyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
2,4-Dichlor-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
4-Chlor-6-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
10 2-Nitro-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
4-Nitro-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
15 2-Chlor-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
1-Propyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
2,4-Dibrom-1-methyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
20 6-Pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
1,4-Methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12c-tetrahydro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]phenathren-12-ol,
25 1,4-Methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12c-tetrahydro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]phenathren,
6-Pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-isochino[2,1-a]chinazolin,
sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

30

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung der erfindungs-
gemäßen Verbindungen der Struktur I

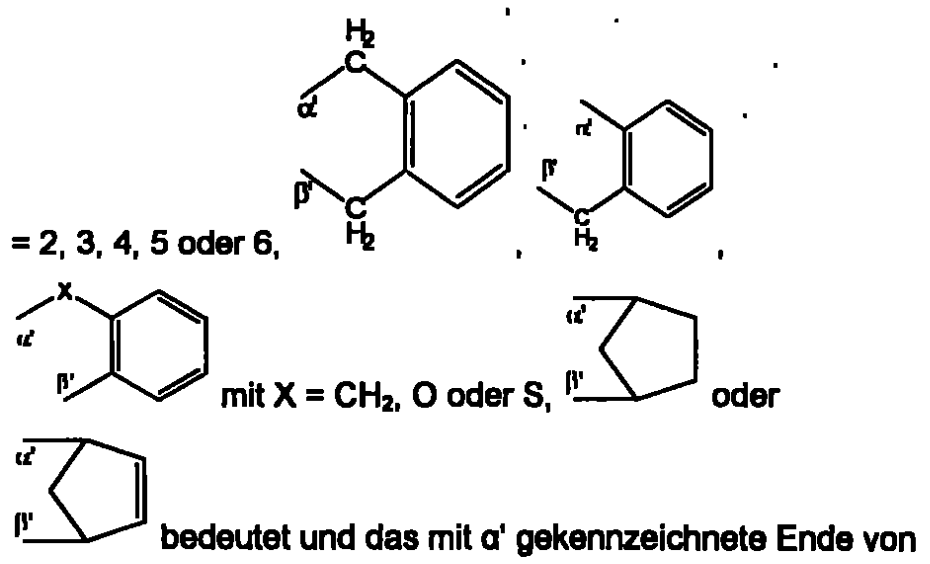


5 worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei
Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt
oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder
ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei
Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder
(C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und
Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere
Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn
einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹
und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,

5 R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R^3 und R^4 H ist, oder

einer von R^1 oder R^2 zusammen mit einem von R^3 oder R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_n-\beta'$ mit n



W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

R^5 C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet,

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(C_{1-8}$ -Alkyl), $N(C_{1-8}$ -Alkyl) $_2$, $NH((C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl), $N((C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl) $_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, O- C_{1-8} -Alkyl oder S(O) $_p$ - C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und

5 gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder $S(O)_q$ -Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder $S(O)_r$ -(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen Q bilden, wobei Q γ' -CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸- δ' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R⁶ und R⁸ wie oben definiert sind, oder R⁶ und R⁸ zusammen T bilden, wobei T γ' -CR¹⁸=CR²⁰-CR²¹=CR²²- ϵ' oder γ' -N=CR²⁰-CR²¹=N- ϵ' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I

verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei U η' - $CR^{19}=CR^{20}$ - $CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^8 und R^7 wie oben definiert sind,

5

R^{10} C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei

10

15 Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder

20 $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

25 R^{11} NH_2 , $NH(C_{1-8}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$, $NH((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})$, $N((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})_2$, C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert

30

ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

5

10

R¹² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

15

20

R¹³ C(=O)CH₃, C(=O)Phenyl C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) oder irgendeine andere übliche Amino-Schutzgruppe bedeutet,

R¹⁴ H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

25

30

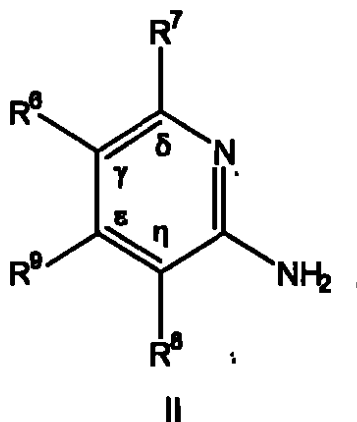
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl

5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 bedeutet, OC_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt
 ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder
 ein- oder mehrfach substituiert ist, OC_{3-8} -Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, O Aryl, wobei Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O -
 $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt
 ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder
 ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder
 ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

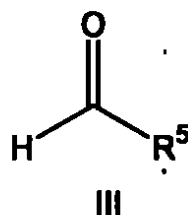
10 R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{18} unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 CN, OH, C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist
 und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, oder CO_2H bedeuten, und

15 R^{19} , R^{20} , R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 CN, OH, C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist
 und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, oder CO_2H bedeuten,

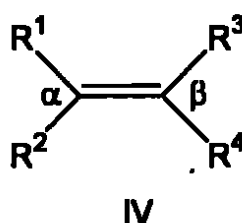
20 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze,
 wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Heteroarylammin
 der allgemeinen Struktur II



- worin R^6 und R^7 wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß, wenn R^6 und R^7 das wie oben definierte Q bilden, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist,
- 5 daß, wenn R^8 und R^9 das wie oben definierte T bilden, das mit γ' gekennzeichnete Ende mit dem γ -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende mit dem ϵ -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist, und daß, wenn R^8 und R^9 das wie oben definierte U bilden,
- 10 das mit η' gekennzeichnete Ende mit dem η -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende mit dem ϵ -Kohlenstoffatom des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist,
- 15 mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III



worin R^5 wie oben definiert ist,
und einem Olefin der allgemeinen Struktur IV



- 20 worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß, wenn einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV verbunden ist, in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.
- 25

Das erfindungsgemäße Verfahren wird bevorzugt in einer "Eintopf"-
Reaktion durchgeführt, bei der je ein Heteroarylamin der allgemeinen
Struktur II, je ein Aldehyd der allgemeinen Struktur III und je ein Olefin der
allgemeinen Struktur IV gleichzeitig miteinander umgesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder
vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von
erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I durchgeführt
werden.

Bei der eingesetzten Säure handelt es sich um eine anorganische oder
organische Protonen- oder Lewis-Säure. Bevorzugt wird die Reaktion in
Gegenwart einer organischen Säure, z.B. Essigsäure, Trifluoressigsäure
oder Methansulfonsäure, insbesondere Trifluoressigsäure, durchgeführt.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann in jedem geeigneten
Lösungsmittel durchgeführt werden, in dem die Reaktanten sich aus-
reichend lösen. Bevorzugt sind als Lösungsmittel organische Solventien,
z.B. Dichlormethan oder insbesondere Acetonitril.

Die erfindungsgemäße Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen
der allgemeinen Struktur I erfolgt zweckmäßig bei einer Temperatur von 0
bis 100 °C, insbesondere bei 15 bis 40°C. Die Reaktionszeit beträgt
vorzugsweise 15 Minuten bis 12 Stunden und kann den jeweiligen
Erfordernissen angepaßt werden.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Heteroarylamine der
allgemeinen Struktur II, die Aldehyde der allgemeinen Struktur III und die
Olefine der allgemeinen Struktur IV sind käuflich erhältlich (von Acros,
Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze;

Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

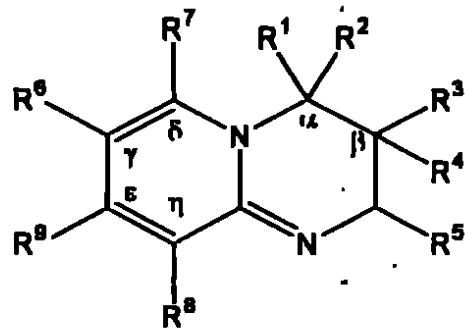
- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I können sowohl als freie Base als auch als Salz isoliert werden. Die freie Base der Verbindung der allgemeinen Struktur I wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß dem oben dargelegten erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher Aufarbeitung erhalten. Die so
- 10 gewonnene Base kann dann beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure,
- 15 Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Die besonders
- 20 bevorzugte Hydrochloridbildung kann insbesondere auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelösten Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) herbeigeführt werden.

- Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur I in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u.a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-
- 25 Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei
- 30

können insbesondere einzelne Enantiomeren z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

5

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Substanzbibliothek, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I



10

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, OR^{10} , SH, SR^{10} , C_{1-12} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und

15

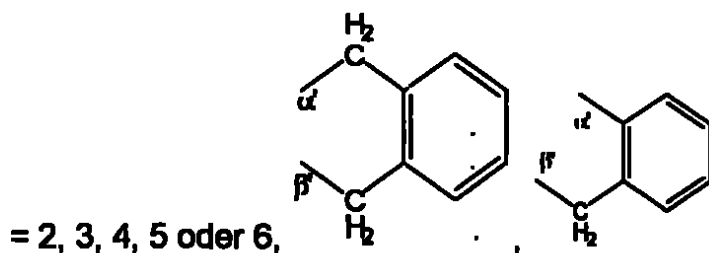
20

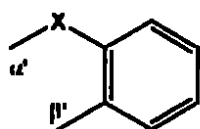
25

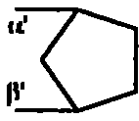
5 Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R^1 und R^2 H ist und der andere Rest von R^1 und R^2 nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R^1 und R^2 Aryl bedeutet, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,

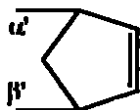
10 R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R^3 und R^4 H ist, oder

20 einer von R^1 oder R^2 zusammen mit einem von R^3 oder R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10, $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_n-\beta'$ mit n





mit $X = \text{CH}_2, \text{O}$ oder S ,  oder



bedeutet und das mit α' gekennzeichnete Ende von

W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

R^5

C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Heteroaryl}$, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und

Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet,

R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(C₁₋₆-Alkyl), N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NH((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₆-Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₆-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen Q bilden, wobei Q γ'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-δ' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R⁸ und R⁹ wie oben definiert

- sind, oder R^8 und R^9 zusammen T bilden, wobei T γ -
 $CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ oder $\gamma'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-\epsilon'$ bedeutet,
das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -
Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I
5 und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -
Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I
verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8
und R^9 zusammen U bilden, wobei U η - $CR^{19}=CR^{20}$ -
 $CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von
10 U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit
dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
Struktur I verbunden ist, und R^8 und R^7 wie oben definiert
sind,
15 R^{10} C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und
gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl
gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder
20 ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei
Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
25 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder
 $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und
Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert
30 ist, bedeutet,

- R¹¹** NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- R¹²** C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- R¹³** C(=O)CH₃, C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) bedeutet,
- R¹⁴** H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OAryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten, und

R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten,

enthält. Vorzugsweise enthält die erfindungsgemäße Substanzbibliothek mindestens 40 Verbindungen, besonders bevorzugt mindestens 80 und insbesondere mindestens 120 Verbindungen der wie oben definierten allgemeinen Struktur I.

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

Darüber hinaus ist ein Arzneimittel, das mindestens eine der erfindungsgemäßen und wie oben definierten Verbindungen der allgemeinen Struktur I bzw. ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze umfaßt, Gegenstand der Erfindung, wobei es sich bei den genannten Verbindungen auch um 6-Chlor-2-(4-nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 2-(4-Nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 2-(2-Nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 2-(4-Nitro-phenyl)-4-(4-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 2-(4-Chlor-phenyl)-4-(4-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 4-Ethoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 4-Ethoxy-2-(2-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 4-Ethoxy-2-propyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 4-Propyl-2,3,3a,4,5,10a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]furo[3,2-e]pyrimidin und/oder 4-Propyl-2,4,4a,5,6,11a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrano[3,2-e]pyrimidin handeln kann. Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel als isomerenreine, insbesondere enantiomerenreine bzw. diastereomerenreine, Verbindungen, aber auch als racemisches oder nicht-racemisches Gemisch vorliegen. Bevorzugt ist dabei, daß das Arzneimittel ein pharmazeutisch annehmbares Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen enthält, insbesondere ein Hydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I, einschließlich ihrer Diastereomeren oder Enantiomeren, auch als Racemate oder Enantiomerengemisch in Form ihrer freien Base oder eines mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz. Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als analgetisch wirksam erwiesen.

10

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I einschließlich eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

15

20

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

25

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in Form von z.B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermale therapeutische Systeme, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes,

30

Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I je nach galenischer Form pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien, Füllstoffe,

- 5 Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose,
- 10 Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte
- 15 Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid,
- 20 Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

- 25 Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der
- 30 Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich u.a. Zubereitungen in Form von Tabletten,

Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur I verzögert freisetzen.

10

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

15

20

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln,

25

30

unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komponentiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

- 10 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur I appliziert.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der vorliegenden Erfindung.

20

Beispiele

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

- 30 Die chromatographische Reinigung erfolgte an einer HPLC-RP-18-Säule der Fa. Macherey-Nagel; Material NUCLEOSIL 100-3 C₁₈-HD. ca. 100 mm

(VarioPrep), Innendurchmesser 21 mm; Laufmittel Wasser/Methanol, Gradient: 50-100 % in ca. 18 min., Fluß: 10 ml/min.; Detektion: UV, Beckman 168 PDA.

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift AAV (Semiautomatisierte Synthese)

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde in den auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert:

- 1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und Heteroarylamin Komponente II, 0,1 M, in Acetonitril;
15 1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds III in Acetonitril;
1 ml einer 0,3 M Lösung des Olefins IV in Acetonitril.

Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Rührblöcke 10 h lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült.

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

55

Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR charakterisiert.

Massenspektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) wurden mit einem Massenspektrometer der Fa. Finnegan, LCQ Classic durchgeführt.

5 ¹H-NMR-Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einem 300 MHz DPX Advance NMR-Gerät der Fa. Bruker durchgeführt.

Nach der angegebenen AAV wurden die Beispiele 1-131 (s. Tabelle 1) hergestellt. Die Beispiele 80 bis 89 wurden mittels reversed-phase-(RP-) HPLC aufgereinigt.

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
1	400,78	401,2/403,2	9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
2	428,83	429,2/430,1	9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
3	411,28	411,1/413,1	7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
4	500,19	499,1/501,0/503,0	7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
5	387,39	388,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
6	381,25	381,1/383,0	7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
7	357,38	358,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
8	383,23	383,2/385,0	7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
9	488,16	485,1/487,0/488,9	7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
10	359,33	360,1	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
11	353,2	353,1/355,0	7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
12	329,31	330,1	4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
13	408,21	408,1/410,1	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-9-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
14	450,27	450,2/452,1	7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
15	539,18	538,1/540,1/542,0	7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
16	426,38	427,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
17	420,25	420,2/422,1	7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
18	419,35	419,3/421,1	2-[7,9-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
19	452,9	453,3	2-[9-Chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
20	540,28	539,3/541,1/543,1	2-[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
21	421,32	421,1/423,1	2-[7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
22	510,23	509,1/511,0/513,0	2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
23	454,87	455,2/456,0/457,1	2-[9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester
24	397,43	398,2	2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
25	357,38	358,2	4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
26	355,24	355,1/357,0	7,9-Dichlor-4-phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
27	331,34	332,1	7-Nitro-4-phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
28	383,23	383,1/385,1	7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
29	472,14	471,0/473,0/475,0	7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
30	486,16	485,0/487,0/488,9	7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
31	416,78	417,1/419,1	9-Chlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
32	387,23	387,1/389,1	7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
33	458,14	455,0/457,0/459,0	7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
34	470,17	469,0/471,0/472,9	7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
35	400,78	401,1/403,1	9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
36	343,33	344,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure

64
59

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
37	422,23	422,1/424,0	7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-9-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
38	353,2	353,1/355,1	7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
39	456,14	455,0/457,0/459,0	7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
40	383,23	383,1/385,1	7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
41	472,14	471,0/473,0/475,0	7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
42	486,16	485,0/487,0/489,0	7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
43	416,78	417,1	9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
44	359,33	360,2	4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
45	285,3	286,2	4-(4-Methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
46	353,2	353,1/355,1	7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
47	442,11	441,0/443,0/445,0	7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
48	456,14	455,0/457,0/459,0	7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-8-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
49	386,75	387,1	9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
50	329,31	330,1	4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
51	443,32	441,2/443,1/445,1	[7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
52	532,24	533,0	[7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
53	546,26	545,0/547,0/549,0	[7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
54	419,43	420,2	[4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
55	403,43	404,2	[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
56	516,24	515,0/517,0/519,0	[7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
57	443,32	443,1/445,1	[7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
58	532,24	531,1/533,1	[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
59	546,26	545,1/547,0	[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
60	476,88	477,1	[9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
61	419,43	420,2	[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
62	389,41	390,2	[4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon
63	303,18	303,1/305,1	2-(7,9-Dichlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
64	392,1	391,0/393,0/395,0	2-(7,9-Dibrom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
65	336,74	337,1/339,1	2-(9-Chlor-2-cyclopropyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
66	279,29	280,1	2-(2-Cyclopropyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
67	412,83	413,1	9-Chlor-2-cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
68	438,17	439,0	7,9-Dibrom-2-cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
69	382,81	383,1/385,1	9-Chlor-2-cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
70	325,38	326,2	2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
71	345,28	345,1/347,1	2-(7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
72	434,18	433,1/435,1/437,0	2-(7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
73	448,2	447,1/449,0/451,0	2-(7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
74	378,82	379,2/381,2	2-(9-Chlor-2-cyclohexyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
75	321,37	322,2	2-(2-Cyclohexyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol
76	421,38	421,1/423,1	7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
77	391,34	391,1/393,1	7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
78	480,25	479,1/481,1/483,0	7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
79	424,89	425,2/427,2	9-Chlor-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
80	484,19	485,0/487,0	7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester
81	458,14	457,4/459,5	7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure
82	523,19	522,4/524,3/526,2	7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
83	524,26	525,2	2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
84	553,21	554,2/555,2/556,2	7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
85	396,35	397,1	4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
86	508,26	509,1	2-[7,9-Dibrom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
87	554,28	553,2/555,1/557,1	2-[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
88	484,9	485,5	2-[9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
89	524,26	525,1/527,2	2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
90	399,42	400,2	2-[4-(4-Fluor-phenyl)-4-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester
91	393,51	291,3 (M+H-OBenzyl)	9-Benzoyloxy-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
92	346,41	347,3	8-Methyl-7-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
93	356,28	356,2/358,2	7,9-Dichlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
94	389,83	390,3/392,2	9-Chlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
95	346,41	347,1	8-Methyl-9-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
96	332,38	333,2	7-Nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
97	332,38	333,2	9-Nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
98	411,28	413,1/416,2	7-Brom-9-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
99	459,2	458,1/460,0/462,0	7,9-Dibrom-8-methyl-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
100	445,18	444,2/446,1/448,0	7,9-Dibrom-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
101	363,44	364,2	4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure
102	333,45	334,2	7-Methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
103	425,55	426,2	9-Benzoyloxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin

-65
64

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
104	378,45	379,2	8-Methyl-7-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
105	398,87	399,1/400,0	6-Chlor-8-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
106	388,32	388,2/390,1	7,8-Dichlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
107	421,88	422,2/424,1/425,1	9-Chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
108	378,45	379,2	8-Methyl-9-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
109	384,42	385,2	7-Nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
110	398,33	398,1/400,1/401,1	7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
111	384,42	385,2	9-Nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
112	412,38	414,1/415,1	7-Brom-8-methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
113	412,38	414,1	4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-ol
114	335,43	353,2/356,1 (M+H ₂ O)	7-Chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
115	335,43	338,2	4-Phenylsulfanyl-6-propyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
116	491,25	492,1	7,9-Dibrom-8-methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
117	387,43	388,2	4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
118	477,23	476,1/478,0/480,0	7,9-Dibrom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
119	385,49	386,2	1-Phenylsulfanyl-3-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-10-ol

Beispiel	berechnete Masse	gefundene Masse	Verbindung
120	289,39	288,4	2-Methyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
121	344,28	344,3/361,2/363,2 (M+H ₂ O)	2,4-Dichlor-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
122	377,81	378,3/395,2/397,1 (M+H ₂ O)	4-Chlor-6-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
123	320,35	338,2 (M+H ₂ O)	2-Nitro-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
124	320,35	338,2 (M+H ₂ O)	4-Nitro-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
125	308,81	307,4/327,2 (M+H ₂ O)	2-Chlor-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
126	317,45	335,3 (M+H ₂ O)	1-Propyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
127	447,18	446,2/448,2/450,1	2,4-Dibrom-1-methyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
128	343,38	361,2 (M+H ₂ O)	6-Pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin
129	341,43	324,1	1,4-Methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12c-tetrahydro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]phenathren-12-ol
130	325,42	324,2	1,4-Methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12c-tetrahydro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]phenathren
131	325,42	324,2	6-Pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-Isoschino[2,1-a]chinazolin

Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

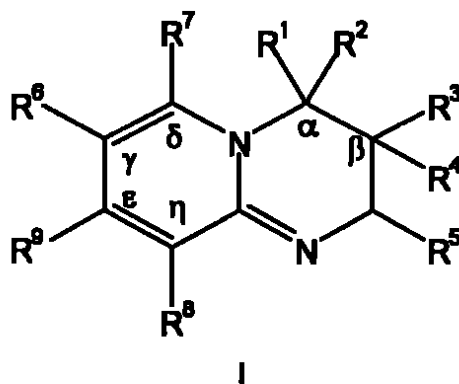
1 g des Hydrochlorids von 4-(3,4-Dimethoxyphenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure wurde in 1 l Wasser für

- 5 Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

10

Ansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Struktur I



worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, OR^{10} , SH, SR^{10} , C_{1-12} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei

einer von R^1 und R^2 H ist und der andere Rest von R^1 und R^2 nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R^1 und R^2 Aryl bedeutet, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,

5

R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R^3 und R^4 H ist, oder

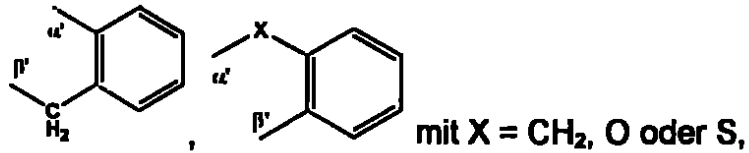
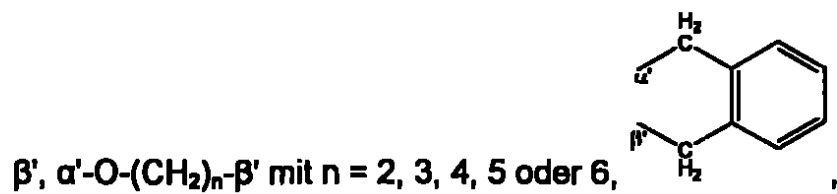
10

15

20

25

einer der Reste R^1 oder R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 oder R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$



gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl ist, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

R^5 C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder

5 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H
 oder CO₂R¹² bedeutet,

10 R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN,
 NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl),
 N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₈-Alkyl
 oder S(O)_p-C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-
 Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt
 ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei
 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

:

5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
bedeuten oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q
 $\gamma\text{'-CR}^{15}\text{=CR}^{16}\text{-CR}^{17}\text{=CR}^{18}\text{-}\delta\text{'}$ bedeutet, das mit $\gamma\text{'}$
gekennzeichnete Ende von Q mit dem $\gamma\text{'}$ -
Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
Struktur I verbunden ist und das mit $\delta\text{'}$ gekennzeichnete
10 Ende von Q mit dem $\delta\text{'}$ -Kohlenstoffatom der Verbindung
der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^6 und R^9
wie oben definiert sind, oder R^6 und R^9 zusammen T
bilden, wobei T $\gamma\text{'-CR}^{19}\text{=CR}^{20}\text{-CR}^{21}\text{=CR}^{22}\text{-}\epsilon\text{'}$ oder $\gamma\text{'-}$
 $\text{N=CR}^{20}\text{-CR}^{21}\text{=N-}\epsilon\text{'}$ bedeutet, das mit $\gamma\text{'}$ gekennzeichnete
15 Ende von T mit dem $\gamma\text{'}$ -Kohlenstoffatom der Verbindung
der allgemeinen Struktur I und das mit $\epsilon\text{'}$
gekennzeichnete Ende von T mit dem $\epsilon\text{'}$ -Kohlenstoffatom
der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden
ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8 und
20 R^9 zusammen U bilden, wobei U $\eta\text{'-CR}^{19}\text{=CR}^{20}\text{-}$
 $\text{CR}^{21}\text{=CR}^{22}\text{-}\epsilon\text{'}$ bedeutet das mit $\eta\text{'}$ gekennzeichnete Ende
von U mit dem $\eta\text{'}$ -Kohlenstoffatom der Verbindung der
allgemeinen Struktur I und das mit $\epsilon\text{'}$ gekennzeichnete
Ende von U mit dem $\epsilon\text{'}$ -Kohlenstoffatom der Verbindung
25 der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^6 und R^7
wie oben definiert sind,

R^{10} C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und
gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein-
30 oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei
Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und

25
72

- 5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 10
- 15 R¹¹ NH₂, NH(C₁₋₆-Alkyl), N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NH((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₆-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl
- 20
- 25
- 30

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

- 5

R^{12}

C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 10

R^{13}

$C(=O)CH_3$, $C(=O)Phenyl$ oder $C(=O)O-t-Butyl$ (t-BOC) bedeutet,
- 15

R^{14}

H, NH_2 , $NH(C_{1-8}Alkyl)$, $N(C_{1-8}Alkyl)_2$, $NH((C_{1-8}Alkyl)-Aryl)$, $N((C_{1-8}Alkyl)-Aryl)_2$, $C_{1-8}Alkyl$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}Alkyl)-Aryl$, wobei $C_{1-8}Alkyl$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $OC_{1-8}Alkyl$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
- 20
- 25
- 30

5 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

10 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CO₂H bedeuten, und

15 R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, OH, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze,

25 mit der Maßgabe, daß die folgenden Verbindungen der allgemeinen Struktur I ausgenommen sind:

30 6-Chlor-2-(4-nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-(4-Nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-(2-Nitro-phenyl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,

2-(4-Nitro-phenyl)-4-(4-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
 2-(4-Chlor-phenyl)-4-(4-tolyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
 4-Ethoxy-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
 4-Ethoxy-2-(2-hydroxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
 4-Ethoxy-2-propyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
 4-Propyl-2,3,3a,4,5,10a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]furo[3,2-
 e]pyrimidin und
 4-Propyl-2,4,4a,5,6,11a-hexahydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrano[3,2-
 e]pyrimidin.

10

2. Verbindungen der allgemeinen Struktur I sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze nach Anspruch 1 in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren oder in Form von Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis.

15

3. Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 oder 2 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei einer der Reste R^1 und R^2 OR^{10} , SR^{10} , C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bilden, wobei

20

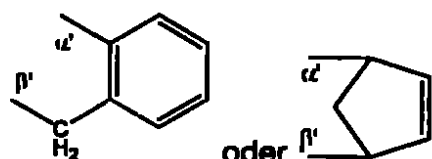


25

Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten, R^5 C_{3-6} -Cycloalkyl, Heteroaryl, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet, R^6 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, C_{1-6} -Alkyl, CF_3 oder Aryl bedeutet, R^7 H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q $\gamma'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-\delta'$ bedeutet, R^8 H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , O-(C_{1-6} -Alkyl)-Aryl, CO_2H , $CONH_2$ oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, R^9 H, OH, CF_3 oder C_{1-6} -Alkyl bedeutet, oder R^8 und

5 R^9 zusammen U bilden, wobei U ϵ' -CH=CH-CH=CH- η' bedeutet, R^{10} C_{1-8} -Alkyl oder Aryl bedeutet, R^{11} Aryl bedeutet, R^{12} C_{1-8} -Alkyl bedeutet, R^{14} OC_{1-8} -Alkyl bedeutet, einer der Reste R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{17} H oder OH bedeutet und die anderen Reste von R^{15} , R^{16} , R^{17} und R^{17} H bedeuten.

10 4. Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach Anspruch 3 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei einer der Reste R^1 und R^2 O-(CH₂)₂-OH, S-Phenyl, CH₃, Phenyl, 3-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl oder 2-Naphthyl bedeutet, einer der Reste R^3 und R^4 H oder Methyl bedeutet, oder einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bilden, wobei W



15 Reste von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 H bedeuten, R^5 Cyclopropyl, 2-(C(=O)O-Ethyl)-cyclopropyl, Cyclohexyl, 2-Pyridinyl, 5-Methyl-furan-2-yl, 5-Nitro-furan-2-yl, C(=O)Phenyl, CO₂H oder CO₂Ethyl, R^6 H, Cl, Br, CN, NO₂, CO₂Ethyl, Methyl, CF₃ oder Phenyl bedeutet, R^7 H, Cl, CN, NH₂, OH, Methyl oder n-Propyl bedeutet, oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q γ' -CH=CH-CH=CR¹⁶- δ' bedeutet, R^8 H, Cl, Br, NO₂, OH, O-CH₂-Phenyl, CO₂H oder Methyl bedeutet, R^9 H oder Methyl bedeutet, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei U ϵ' -CH=CH-CH=CH- η' bedeutet, und R^{10} H oder OH bedeutet.

25 5. Verbindungen der allgemeinen Struktur I nach einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, wobei die Verbindungen ausgewählt sind aus:
9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,

22
77

- 9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
5 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
10 4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
15 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
20 4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-9-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
25 7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
30

- 7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 2-[7,9-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 5 2-[9-Chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 2-[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 10 2-[7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 2-[9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 15 2-[4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropanecarbonsäureethylester,
- 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
- 7,9-Dichlor-4-phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 20 7-Nitro-4-phenylsulfanyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 25 7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 9-Chlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
- 30

- 7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
5 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[12-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
10 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7-Brom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-9-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[12-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
15 7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
20 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
25 9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
30

- 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
5 9-Chlor-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
10 [7,9-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
15 [4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
20 [7,9-Dibrom-4-(4-hydroxy-phenyl)-3,6-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7,9-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
25 [7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
30

- [4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-phenyl-methanon,
- 2-(7,9-Dichlor-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 5 2-(7,9-Dibrom-2-cyclopropyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 2-(9-Chlor-2-cyclopropyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 10 2-(2-Cyclopropyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 9-Chlor-2-cyclopropyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 7,9-Dibrom-2-cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 15 9-Chlor-2-cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 2-Cyclopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 2-(7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 20 2-(7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 2-(7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 25 2-(9-Chlor-2-cyclohexyl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 2-(2-Cyclohexyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-yloxy)-ethanol,
- 7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
- 30

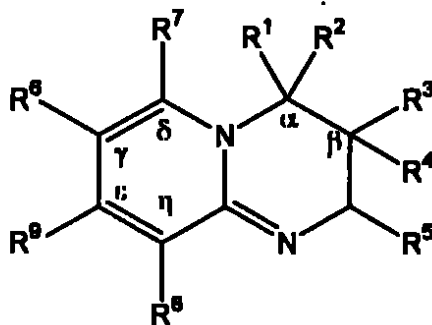
- 7,9-Dichlor-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
5 9-Chlor-2-cyclohexyl-4-(4-methoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureethylester,
7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäure,
10 7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
15 7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
4-(4-Methoxy-phenyl)-7-nitro-2-(5-nitro-furan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
2-[7,9-Dibrom-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
20 2-[7,9-Dibrom-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
2-[9-Chlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
25 2-[7,9-Dibrom-4-(4-methoxy-phenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
2-[4-(4-Fluor-phenyl)-4-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl]-cyclopropan-carbonsäureethylester,
9-Benzyloxy-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
30

- 8-Methyl-7-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dichlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
5 9-Chlor-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
8-Methyl-9-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7-Nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
10 9-Nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7-Brom-9-nitro-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-6-methyl-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
15 7,9-Dibrom-4-phenyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure,
7-Methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
20 9-Benzyloxy-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
8-Methyl-7-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
25 6-Chlor-9-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dichlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
9-Chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
30

- 8-Methyl-9-nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7-Nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
5 7-Brom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
9-Nitro-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7-Brom-9-methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
10 4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-ol,
7-Chlor-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
15 4-Phenylsulfanyl-6-propyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
7,9-Dibrom-6-methyl-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
4-Phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-7-trifluormethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
20 7,9-Dibrom-4-phenylsulfanyl-2-pyridin-2-yl-3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin,
1-Phenylsulfanyl-3-pyridin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrimido[1,2-a]chinolin-10-ol,
25 2-Methyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
2,4-Dichlor-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
4-Chlor-6-pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
30

- 2-Nitro-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
4-Nitro-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
5 2-Chlor-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
1-Propyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
2,4-Dibrom-1-methyl-6-pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
10 6-Pyridin-2-yl-2-trifluormethyl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-pyrido[1,2-a]chinazolin,
1,4-Methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12c-tetrahydro-4H-6,12b-diazabenzo[c]phenathren-12-ol,
15 1,4-Methano-5-pyridin-2-yl-1,4a,5,12c-tetrahydro-4H-6,12b-diazabenzo[c]phenathren,
6-Pyridin-2-yl-7,10-methano-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-isochino[2,1-a]chinazolin.

- 20 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur I sowie ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



- 25 worin

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, OR^{10} , SH, SR^{10} , C_{1-12} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R^1 und R^2 H ist und der andere Rest von R^1 und R^2 nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R^1 und R^2 Aryl bedeutet, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,

10

15

20

25 R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl

30

89
87

5

10

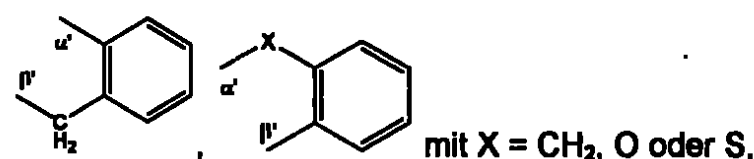
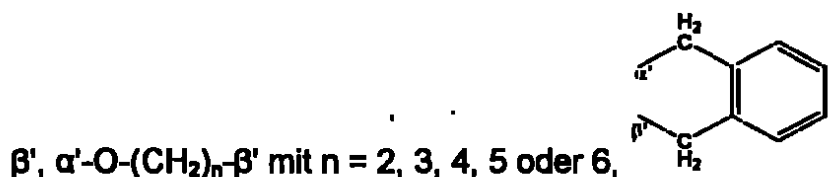
15

20

25

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R¹ oder R² zusammen mit einem der Reste R³ oder R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)_n-β' mit n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-β',



gekennzeichnete Ende von W mit dem α-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder

5 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

10 R^5 C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
15 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet,

25 R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(C_{1-8}$ -Alkyl), $N(C_{1-8}$ -Alkyl) $_2$, $NH((C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl), $N((C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl) $_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, O- C_{1-8} -Alkyl oder $S(O)_p$ - C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
30

5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₆-
 10 Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt
 ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei
 15 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 20 Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl
 25 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen Q bilden, wobei Q
 γ'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-δ' bedeutet, das mit γ'
 gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-
 Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
 30 Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete
 Ende von Q mit dem δ-Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R⁸ und R⁹
 wie oben definiert sind, oder R⁸ und R⁹ zusammen T
 bilden, wobei T γ'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-ε' oder γ'-
 N=CR²⁰-CR²¹=N-ε' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete
 Ende von T mit dem γ-Kohlenstoffatom der Verbindung

av
9.0

5
10
der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei U η' -CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²- ϵ' bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^8 und R^7 wie oben definiert sind,

15
20
25
30
 R^{10} C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

	R¹¹	NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
5		C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-
10		
15		Heteroaryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
20		
	R¹²	C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
25		(C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
30		

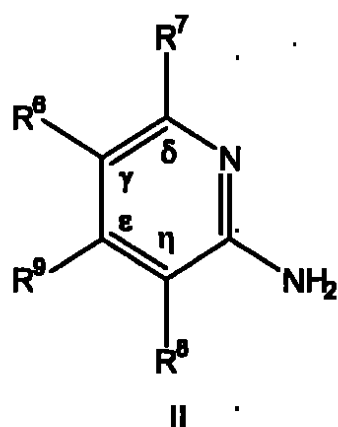
	R ¹³	C(=O)CH ₃ , C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) bedeutet,
5	R ¹⁴	H, NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O(C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
10		
15		
20		
25		
30	R ¹⁵ , R ¹⁶ , R ¹⁷ und R ¹⁸	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
oder CO₂H bedeuten, und

R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
oder CO₂H bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß

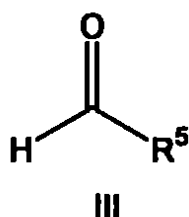
ein Heteroarylamino der allgemeinen Struktur II



worin R⁸ und R⁷ wie oben definiert sind, mit der Maßgabe, daß, wenn
R⁶ und R⁷ das wie oben definierte Q bilden, das mit γ'
gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-Kohlenstoffatom des
Heteroarylamino der allgemeinen Struktur II und das mit δ'
gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ-Kohlenstoffatom des
Heteroarylamino der allgemeinen Struktur II verbunden ist, daß, wenn
R⁶ und R⁸ das wie oben definierte T bilden, das mit γ'
gekennzeichnete Ende mit dem γ-Kohlenstoffatom des
Heteroarylamino der allgemeinen Struktur II und das mit ε'
gekennzeichnete Ende mit dem ε-Kohlenstoffatom des

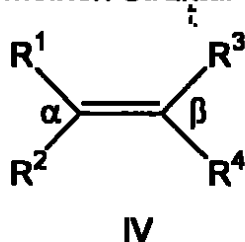
5 Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist, und daß,
wenn R^6 und R^9 das wie oben definierte U bilden, das mit η'
gekennzeichnete Ende mit dem η -Kohlenstoffatom des
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II und das mit ε'
gekennzeichnete Ende mit dem ε -Kohlenstoffatom des
Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II verbunden ist,

mit einem Aldehyd der allgemeinen Struktur III



worin R^5 wie oben definiert ist,

und einem Olefin der allgemeinen Struktur IV



20 worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 wie oben definiert sind, mit der Maßgabe,
daß, wenn einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste
 R^3 und R^4 W bildet, das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem
 α -Kohlenstoffatom des Olefins der allgemeinen Struktur IV und das
mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom des
Olefins der allgemeinen Struktur IV verbunden ist,

25 in Gegenwart einer Säure umgesetzt wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Heteroarylamins der allgemeinen Struktur II mit dem Aldehyd der allgemeinen Struktur III und dem Olefin der allgemeinen Struktur IV in einem Eintopf-Verfahren durchgeführt wird.

5

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Säure Trifluoressigsäure ist.

10

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 100 °C und einer Reaktionszeit von 0,25 bis 12 h durchgeführt wird.

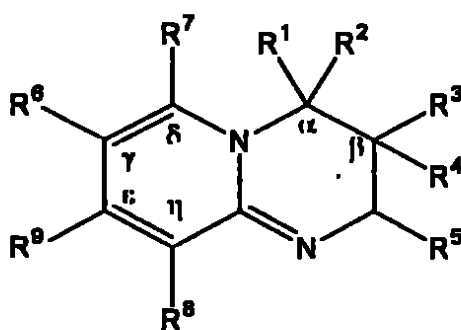
15

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer Temperatur von 15 bis 40 °C durchgeführt wird.

20

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das organische Lösungsmittel Acetonitril ist.

12. Substanzbibliothek, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I



25

worin

96

- 5 **R¹ und R²** unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,
- 10
- 15
- 20
- 25 **R³ und R⁴** unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
- 30

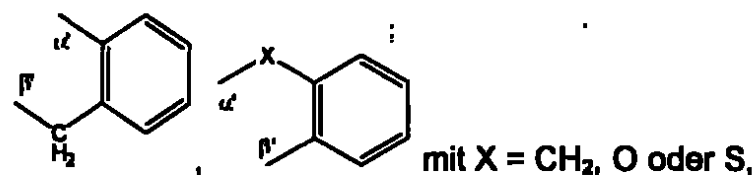
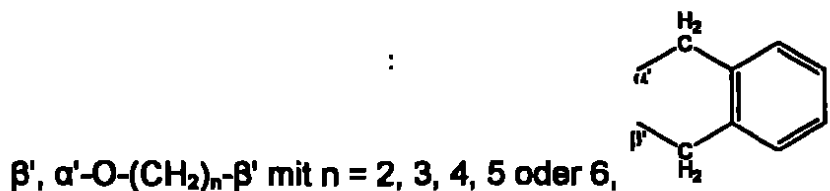
5

10

15

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R³ und R⁴ H ist, oder

einer der Reste R¹ oder R² zusammen mit einem der Reste R³ oder R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)_n-β' mit n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-β', α'-CH₂-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-



20

25

gekennzeichnete Ende von W mit dem α-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder

- 5 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- 10 R^5 C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- 15 $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet,
- 20 R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(C_{1-8}$ -Alkyl), $N(C_{1-8}$ -Alkyl) $_2$, $NH((C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl), $N((C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl) $_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, $O-C_{1-8}$ -Alkyl oder $S(O)_p-C_{1-8}$ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
- 30 und p 0, 1 oder 2 ist, O -Aryl oder $S(O)_q$ -Aryl, wobei Aryl

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-
 Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt
 ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei
 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen Q bilden, wobei Q
 γ'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-δ' bedeutet, das mit γ'
 gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ-
 Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
 Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete
 Ende von Q mit dem δ-Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R⁸ und R⁹
 wie oben definiert sind, oder R⁸ und R⁹ zusammen T
 bilden, wobei T γ'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-ε' oder γ'-
 N=CR²⁰-CR²¹=N-ε' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete
 Ende von T mit dem γ-Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I und das mit ε'
 gekennzeichnete Ende von T mit dem ε-Kohlenstoffatom

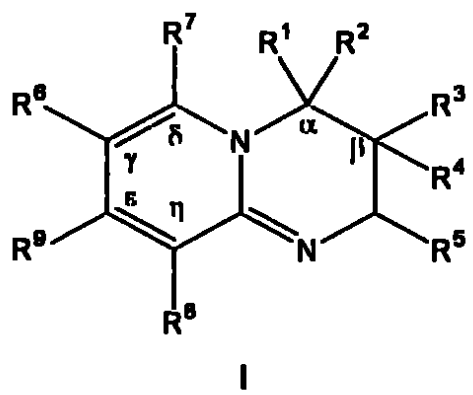
		der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R ⁷ und R ⁸ wie oben definiert sind, oder R ⁸ und R ⁹ zusammen U bilden, wobei U η'-CR ¹⁸ =CR ²⁰ -CR ²¹ =CR ²² -ε' bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von U mit dem η-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ε' gekennzeichnete Ende von U mit dem ε-Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R ⁸ und R ⁷ wie oben definiert sind,
5		
10	R ¹⁰	C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
15		Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
20		mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
25	R ¹¹	NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
30		C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder

		ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
5		
10		
15	R ¹²	C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
20		(C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
25	R ¹³	C(=O)CH ₃ , C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) bedeutet,
	R ¹⁴	H, NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei
30		

5 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 10 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 15 substituiert ist, oder O(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
 20 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 oder CO₂H bedeuten, und
 25 R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
 OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 oder CO₂H bedeuten.

30

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



5

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, OR^{10} , SH, SR^{10} , C_{1-12} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R^1 und R^2 H ist und der andere Rest von R^1 und R^2 nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer

10

15

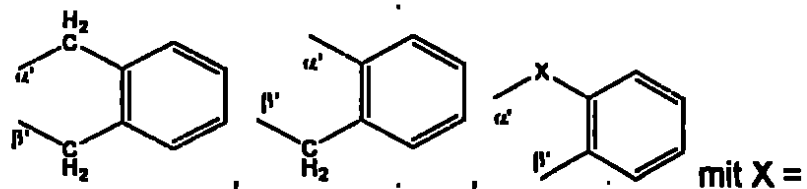
20

25

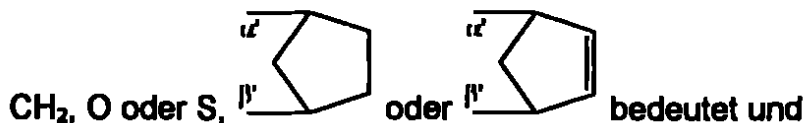
von R^1 und R^2 Aryl bedeutet, der andere von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R^3 und R^4 H ist, oder

einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-O-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 2, 3, 4, 5$ oder 6 ,



104
105



5

10

15

20

25

30

R⁵

das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert

oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet,

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$, $NH((C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})$, $N((C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, $O\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder $S(O)_p\text{-}C_{1-6}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, $O\text{-Aryl}$ oder $S(O)_q\text{-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, $O\text{-}(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder $S(O)_r\text{-}(C_{1-6}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, wobei $C_{1-6}\text{-Alkyl}$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO_2H , $C(=O)R^{14}$, $C_{1-12}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CF_3 , $C_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q $\gamma'\text{-}CR^{15}=CR^{16}\text{-}CR^{17}=CR^{18}\text{-}\delta'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen

Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^8 und R^9 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen T bilden, wobei $T \gamma'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ oder $\gamma'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-\epsilon'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei $U \eta'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^9 und R^7 wie oben definiert sind,

R^{10} C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -

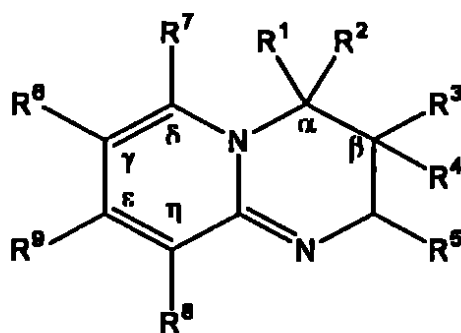
5	R^{11}	Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet, NH_2, $NH(C_{1-8}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$, $NH((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})$, $N((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})_2$, $C_{1-8}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, wobei $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Heteroaryl}$, wobei $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
15		
20		
25	R^{12}	$C_{1-8}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, wobei $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
30		

		und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
	R ¹³	C(=O)CH ₃ , C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) bedeutet,
5	R ¹⁴	H, NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O(C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
10		
15		
20		
25		
30	R ¹⁵ , R ¹⁶ , R ¹⁷ und R ¹⁸	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
oder CO₂H bedeuten, und

R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
oder CO₂H bedeuten.

14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines
ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



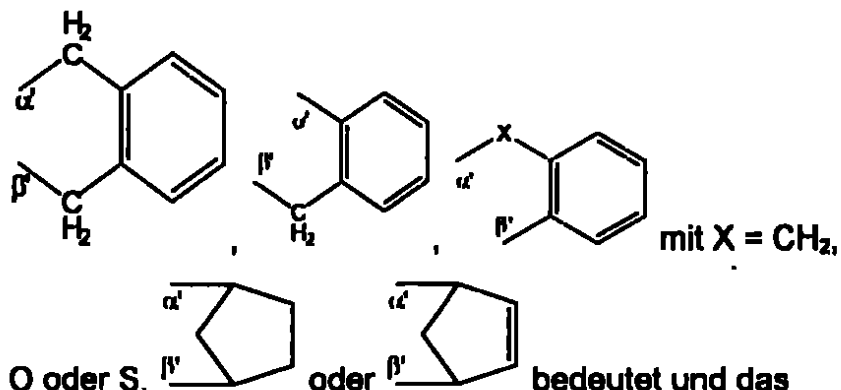
worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl,
wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt
oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder
verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist

- und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,
- 5 R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R³ und R⁴ H ist, oder
- 10 15 20 25 30 einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³ und R⁴ W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit n = 3, 4, 5, 6,

112

7, 8, 9 oder 10, α' -CH=CH-CH₂- β' , α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' , α' -CH₂-CH=CH-CH₂- β' , α' -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂- β' , α' -O-(CH₂)_n- β' mit n = 2, 3, 4, 5 oder 6,



5

10

15

20

25

R⁵

O oder S, α' oder β' bedeutet und das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R³ und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

- 5 (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet,
- 10 R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(C₁₋₆-Alkyl), N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NH((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₆-Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₆-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- 15
- 20 Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
- 25
- 30

- 5 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q γ' - $CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-\delta'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^8 und R^9 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen T bilden, wobei T γ' - $CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ oder γ' - $N=CR^{20}-CR^{21}=N-\epsilon'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei U η' - $CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^6 und R^7 wie oben definiert sind,
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- R^{10} C_{1-4} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-4} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

5 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder
10 verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₆-
Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
15 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert
oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
R¹¹ NH₂, NH(C₁₋₆-Alkyl), N(C₁₋₆-Alkyl)₂, NH((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl),
N((C₁₋₆-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₆-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig
20 oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
C₃₋₆-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert
25 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl,
wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert ist, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₆-Alkyl
geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
30 mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein-
oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₆-Alkyl)-
Heteroaryl, wobei C₁₋₆-Alkyl geradkettig oder verzweigt
ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
bedeutet,

	R¹²	C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
5		
10	R¹³	C(=O)CH₃, C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) bedeutet,
	R¹⁴	H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
15		
20		
25		
30		

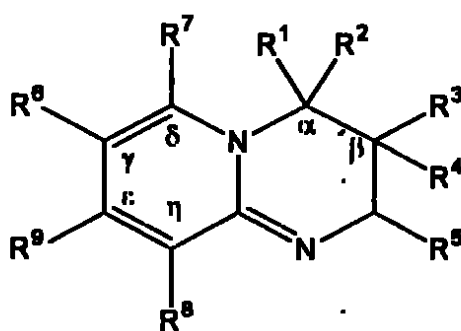
substituiert ist, oder O(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten, und

R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz.

15. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze



I

worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt

oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, 5 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und 10 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder 15 mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, 20 R³ und R⁴ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei 25 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, 30 (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

5

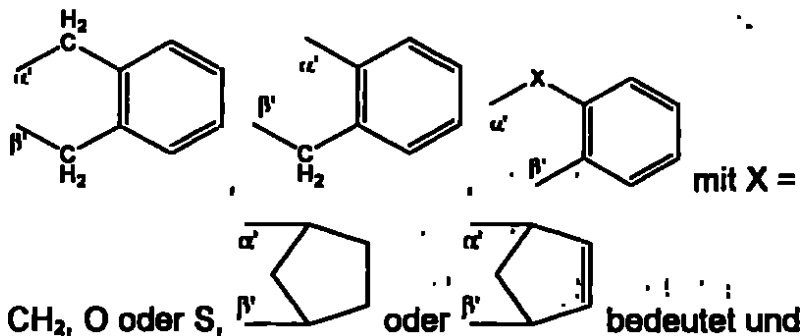
10

15

20

25

unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-
 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert
 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei
 mindestens einer von R³ und R⁴ H ist, oder
 einer der Reste R¹ und R² zusammen mit einem der Reste R³
 und R⁴ W bildet, wobei W α'-(CH₂)_n-β' mit n = 3, 4, 5, 6,
 7, 8, 9 oder 10, α'-CH=CH-CH₂-β', α'-CH=CH-CH₂-CH₂-
 β', α'-CH₂-CH=CH-CH₂-β', α'-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-
 β', α'-O-(CH₂)_n-β' mit n = 2, 3, 4, 5 oder 6,



das mit α' gekennzeichnete Ende von W mit dem α-
 Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
 Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete
 Ende von W mit dem β-Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere
 Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei
 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R³
 und R⁴ H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl
 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder

- ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- R⁵** C₁₋₁₂-Alkyl, wobei C₁₋₁₂-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C(=O)R¹¹, CO₂H oder CO₂R¹² bedeutet,
- R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹** unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-C₁₋₈-Alkyl oder S(O)_p-C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, O-Aryl oder S(O)_q-Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, O-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl oder S(O)_r-(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert

oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
 und r 0, 1 oder 2 ist, CO₂H, C(=O)R¹⁴, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei
 Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 5 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert ist, CF₃, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei
 Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-
 10 gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
 15 bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen Q bilden, wobei Q
 γ' -CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸- δ' bedeutet, das mit γ'
 gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -
 Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen
 Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete
 20 Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R⁸ und R⁹
 wie oben definiert sind, oder R⁸ und R⁹ zusammen T
 bilden, wobei T γ' -CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²- ϵ' oder γ' -
 N=CR²⁰-CR²¹=N- ϵ' bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete
 25 Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung
 der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ'
 gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom
 der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden
 ist, und R⁷ und R⁸ wie oben definiert sind, oder R⁸ und
 30 R⁹ zusammen U bilden, wobei U η' -CR¹⁹=CR²⁰-
 CR²¹=CR²²- ϵ' bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende

von U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^6 und R^7 wie oben definiert sind,

5 R^{10} C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und

10 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

15 $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder

20 ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,

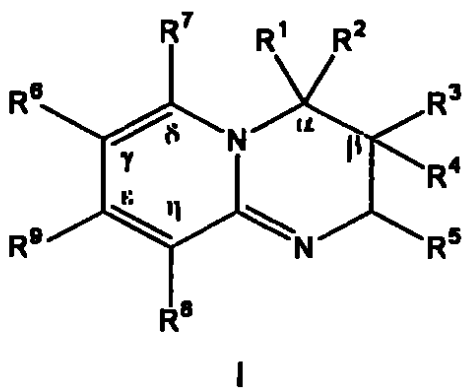
R^{11} NH_2 , $NH(C_{1-8}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$, $NH((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})$, $N((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})_2$, C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig

25 oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert

30 oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach

- 5 substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 10  R¹² C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- 15 (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 20 R¹³ C(=O)CH₃, C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t-Butyl (t-BOC) bedeutet,
- R¹⁴ H, NH₂, NH(C₁₋₈-Alkyl), N(C₁₋₈-Alkyl)₂, NH((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl), N((C₁₋₈-Alkyl)-Aryl)₂, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl
- 25 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,
- 30 Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl

- geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O(C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten, und
- R¹⁹, R²⁰, R²¹ und R²² unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₈-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder CO₂H bedeuten,
- zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.
16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze

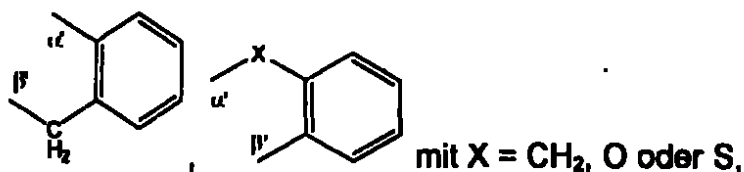
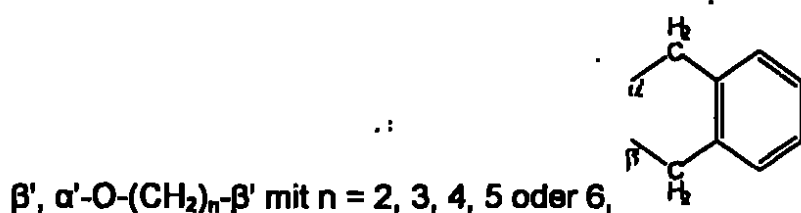


worin

R¹ und R² unabhängig voneinander H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, C₁₋₁₂-Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C₃₋₈-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, (C₁₋₈-Alkyl)-Aryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C₁₋₈-Alkyl)-Heteroaryl, wobei C₁₋₈-Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei einer von R¹ und R² H ist und der andere Rest von R¹ und R² nicht H ist mit der Maßgabe, daß, wenn einer von R¹ und R² Aryl bedeutet, der andere Rest von R¹ und R² H oder C₁₋₁₂-Alkyl bedeutet,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten, wobei mindestens einer von R^3 und R^4 H ist, oder

einer der Reste R^1 und R^2 zusammen mit einem der Reste R^3 und R^4 W bildet, wobei W $\alpha'-(CH_2)_n-\beta'$ mit $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ oder 10 , $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH=CH-CH_2-\beta'$, $\alpha'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-$





5

gekennzeichnete Ende von W mit dem α -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Formel I verbunden ist und das mit β' gekennzeichnete Ende von W mit dem β -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, der andere Rest von R^1 und R^2 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, und der andere Rest von R^3 und R^4 H oder C_{1-12} -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist,

15

 R^5

C_{1-12} -Alkyl, wobei C_{1-12} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-6} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-6} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert

25

30

oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C(=O)R^{11}$, CO_2H oder CO_2R^{12} bedeutet,

R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(C_{1-8}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$, $NH((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})$, $N((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, $O\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$ oder $S(O)_p\text{-}C_{1-8}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und p 0, 1 oder 2 ist, $O\text{-Aryl}$ oder $S(O)_q\text{-Aryl}$, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und q 0, 1 oder 2 ist, $O\text{-}(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$ oder $S(O)_r\text{-}(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, wobei $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und r 0, 1 oder 2 ist, CO_2H , $C(=O)R^{14}$, $C_{1-12}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, CF_3 , $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrig ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeuten oder R^6 und R^7 zusammen Q bilden, wobei Q $\gamma'\text{-}CR^{15}=CR^{16}\text{-}CR^{17}=CR^{18}\text{-}\delta'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen

Struktur I verbunden ist und das mit δ' gekennzeichnete Ende von Q mit dem δ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^6 und R^9 wie oben definiert sind, oder R^6 und R^9 zusammen T bilden, wobei $T \gamma'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ oder $\gamma'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-\epsilon'$ bedeutet, das mit γ' gekennzeichnete Ende von T mit dem γ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von T mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^7 und R^8 wie oben definiert sind, oder R^8 und R^9 zusammen U bilden, wobei $U \eta'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\epsilon'$ bedeutet das mit η' gekennzeichnete Ende von U mit dem η -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I und das mit ϵ' gekennzeichnete Ende von U mit dem ϵ -Kohlenstoffatom der Verbindung der allgemeinen Struktur I verbunden ist, und R^6 und R^7 wie oben definiert sind,

R^{10} C_{1-8} -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C_{3-8} -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Aryl, wobei C_{1-8} -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}$ -Alkyl)-Heteroaryl, wobei C_{1-8} -

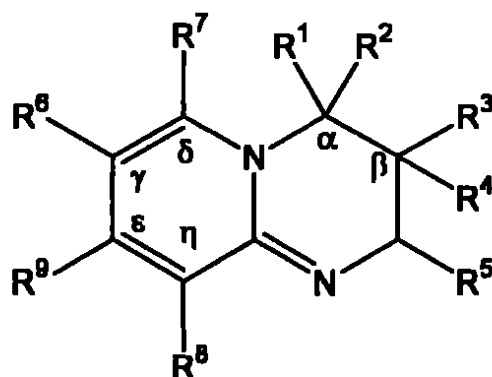
- Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 5 R^{11} NH_2 , $NH(C_{1-8}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-Alkyl})_2$, $NH((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})$, $N((C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl})_2$, $C_{1-8}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Heteroaryl, wobei Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, wobei $C_{1-8}\text{-Alkyl}$
- 10
- 15 geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder $(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Heteroaryl}$, wobei $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist und Heteroaryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
- 20
- 25 R^{12} $C_{1-8}\text{-Alkyl}$, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $C_{3-8}\text{-Cycloalkyl}$, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, $(C_{1-8}\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, wobei $C_{1-8}\text{-Alkyl}$ geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist
- 30

		und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
	R ¹³	C(=O)CH ₃ , C(=O)Phenyl oder C(=O)O-t.-Butyl (t-BOC) bedeutet,
5	R ¹⁴	H, NH ₂ , NH(C ₁₋₈ -Alkyl), N(C ₁₋₈ -Alkyl) ₂ , NH((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl), N((C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl) ₂ , C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, C ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei
10		Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder (C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
15		mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, OC ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
20		mehrfach substituiert ist, OC ₃₋₈ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, Aryl, wobei Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, oder O(C ₁₋₈ -Alkyl)-Aryl, wobei C ₁₋₈ -Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder
25		mehrfach substituiert ist und Aryl unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert ist, bedeutet,
30	R ¹⁵ , R ¹⁶ , R ¹⁷ und R ¹⁸	unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C ₁₋₈ -Alkyl, wobei Alkyl geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und

5

Zusammenfassung

Die Anmeldung betrifft substituierte 3,4-Dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur I



I

Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken,
Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser
10 Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe
sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische
Zusammensetzungen.

15

134

TRADUCCIÓN DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN, HOY 10 DE ABRIL DE 2.003, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA

NOTA DEL TRADUCTOR: DE LOS DOCUMENTOS QUE SE TRADUCEN A CONTINUACIÓN FORMAN PARTE DE UN PAQUETE DE DOCUMENTOS PERTINENTES A UNA PATENTE SOLICITADA EN ALEMANIA, TODOS LOS CITADOS DOCUMENTOS ESTÁN UNIDOS MEDIANTE UN GANCHO SON CINTA.

REPÚBLICA ALEMANA

Prioridad de un documento relacionado con una solicitud de registro de una patente

Numero de archivo : 100 50 662.3

Fecha presentación : 13 de octubre de 2.000

Solicitante / Domicilio : GRÜNENTHAL GmbH, Aachen/DE

**Título : 3,4-DIHIDROPIRIDO [1,2,-A]PYRIMIDINAS
SUSTITUIDAS**

IPC : C 07 D 471/04

Lo anteriormente mencionado certifica que lo anexo aquí es una copia verdadera de los archivos de esta oficina de patentes.

**Munich, el 25 de noviembre de 2.002
Oficina de Patentes y Marcas de Alemania
Del Presidente
(Firmado)**

3,4-dihidropirido[1,2-a]pirimidinas sustituidas

La presente solicitud se relaciona con las 3,4-dihidropirido[1,2-a]pirimidinas sustituidas, con procesos para producirlas, con librerías de sustancias que las
5 contengan, con preparaciones farmacéuticas que contengan estos compuestos, con el uso de estos compuestos para producir preparaciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor, incontinencia urinaria, prurito, tinnitus y/o diarrea, y con formulaciones farmacéuticas que contengan estos compuestos.

10 El tratamiento de dolor crónico y no crónico tiene gran importancia en medicina. Hay una demanda mundial de métodos terapéuticos efectivos para proporcionar tratamiento adaptado y dirigido del dolor crónico y no crónico, y esto significa tratamiento del dolor que sea efectivo y satisfactorio desde el punto de vista del paciente.

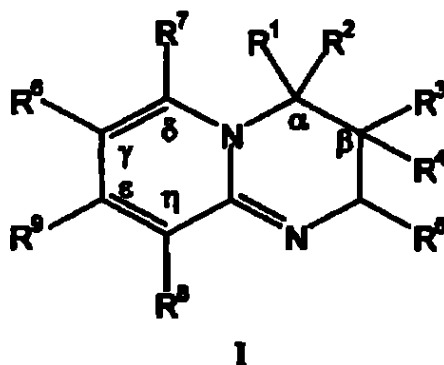
15

Los opioides convencionales como la morfina son muy eficaces en el tratamiento del dolor de fuerte a muy fuerte. Sin embargo, su uso se limita por los conocidos efectos secundarios, como depresión respiratoria, vómito, sedamiento,, constipación y desarrollo de tolerancia. Además son menos eficaces en el
20 tratamiento de dolor neuropático o incidental, que es en especial el que sienten los pacientes con tumores.

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos con actividad analgésica que sean adecuados para la terapia del dolor, en particular también
25 para tratamiento de dolor crónico y neuropático. Además, estas sustancias no deben, hasta donde sea posible, causar cualquiera de los efectos secundarios que se presentan en forma convencional cuando se usan los opioides como la morfina,

con afinidad hacia receptores :, como por ejemplo náuseas, vómitos, dependencia, depresión respiratoria o constipación.

Este objeto se logra con los compuestos con la estructura general I, que son analgésicamente activos. Los compuestos de acuerdo con esta invención comprenden las 3,4-dihidropirido[1,2-a]pirimidinas sustituidas con la estructura general I



en la que

10

R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R¹ o R² es H y el otro grupo de R¹

20

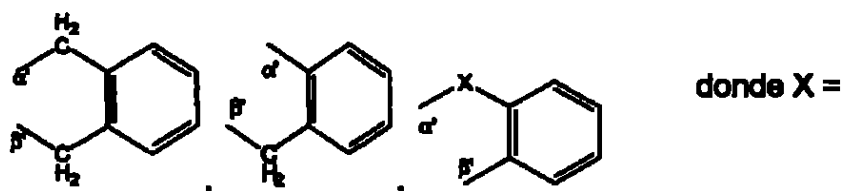
y R^2 no es H, siempre y cuando si uno de R^1 y R^2 representa anilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} ,

R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo

- 5 C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; anilo, el cual anilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo
- 10 C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el anilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o
- 15 está mono o polisustituido, donde al menos uno de R^3 y R^4 es H, o bien

uno de los grupos R^1 o R^2 forma W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 , donde W representa $K'-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH=CH-CH_2CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$

20 CH_2-2' , $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ,



25



y el extremo de W marcada con K' se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con 2' se fija al átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo de R¹ y R² es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el otro residuo de R³ y R⁴ es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

10 R⁵ representa alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

15

20

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₆ o S(O)_p-alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o S(O)_q-arilo,

25

el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo C₁₋₈)arilo o S(O)_r-(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a Q, el cual Q representa 3'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-L'; el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I, y R⁸ y R⁹ son como se definieron arriba, o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a T, donde T representa 3'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-M, o 3'-N=CR²⁰-CR²¹=NM; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R⁷ y R⁸ son como se definen arriba, o bien R⁶ y R⁹ forman juntos a U, donde U representa η'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-M; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R⁶ y R⁷ se definen como arriba,

140

R¹⁰ representa alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, NH((alquilo C₁₋₈)arilo), N((alquilo C₁₋₈)arilo)₂, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹² representa alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈,

el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

5 R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC) u otro grupo amino convencional protector,

R¹⁴ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-
10 alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o
15 ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no
20 saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H, y

R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN,

MS
142

OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H, así como sus sales farmacéuticamente admisibles.

- 5 Los siguientes compuestos con la estructura general I ya se conocen con anterioridad, sin que se haya descrito su empleo en una preparación farmacéutica o para la producción de una preparación farmacéutica para el tratamiento del dolor, la incontinencia urinaria, prurito, tinnitus y/o diarrea. Estos compuestos son los siguientes:
- 10 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
2-(4-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
2-(2-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
2-(4-nitrofenil)-4-(4-clorofenil)-4-(4-tolil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
que fueron descritos por M.A. Abdel-Rahman, *Revue Roumaine de Chimie* 40,
15 535-540 (1995);
4-etoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina y
4-etoxi-2-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
que fueron descritos por L.S. Povarov *Chem. Heterocycl. Comp.* 15, 1369 (1979)
(C.A. 92 (1980), 110889);
- 20 4-etoxi-2-propil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
4-propil-2,3,3a,4,5,10a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]furo[3,2-e]pirimidina y
4-propil-2,4,4a,5,6,11a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirano[3,2-e]pirimidina,
que fueron descritos por A.R. Katritzky, G. Qin, B. Yang, *Synthesis* 1998, 704-706.
- 25 Para fines de la presente invención, os términos "alquilo C₁₋₈", "alquilo C₁₋₈ y "alquilo C₁₋₁₂" indican grupos de hidrocarburo acíclico saturado o no saturado, que pueden ser ramificados o lineales, y no sustituidos o mono o polisustituidos,

respectivamente con 1 a 6, 1 a 8 y 1 a 12 átomos de carbono; es decir, alcanilos C_{1-6} , alquenilos C_{2-8} y alquinilos C_{2-8} ; alcanilos C_{1-8} , alquenilos C_{2-8} y alquinilos C_{2-8} ; y alcanilos C_{1-12} , alquenilos C_{2-12} y alquinilos C_{2-12} . Aquí, los alquenilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinilos tienen al menos un triple enlace C-C.

5 El alquilo se selecciona de preferencia entre el grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo, n-octilo, n-decilo, n-dodecilo, etilenilo (vinilo), etinilo, propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), propinilo ($-CH-C^{\wedge}CH$), butenilo, butinilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, hexinilo, octenilo y octinilo.

10

Para fines de la presente invención, el término "cicloalquilo C_{3-8} " significa hidrocarburos cíclicos con 3 a 8 átomos de carbono, que pueden estar saturados o no saturados, no sustituidos o mono o polisustituidos. El cicloalquilo C_{3-8} se selecciona de preferencia entre el grupo formado por ciclopropilo, ciclobutilo, 15 ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Se prefieren en especial, para fines de la presente invención, ciclopropilo, ácido ciclopropil-2-carboxílico y el éster etílico del ácido ciclopropil-2-carboxílico, y el ciclohexilo.

20

Para fines de la presente invención, el término "arilo" indica hidrocarburos aromáticos, entre otros, fenilos, naftilos y antracenilos. Los grupos arilo también pueden estar fundidos con otros sistemas de anillo saturados, (parcialmente) no saturados o aromáticos. Cada grupo arilo puede estar presente en forma no sustituida o mono o polisustituida, donde los sustituyentes del arilo pueden ser 25 idénticos o distintos, y estar en cualquier posición deseada en el arilo. El arilo se selecciona de preferencia entre el grupo formado por fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Para fines de esta invención, los grupos arilo especialmente preferidos son m-

toluilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-fluorofenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

El término "heteroarilo" indica un grupo aromático cíclico con 5, 6 o 7 miembros, que contiene al menos 1, y opcionalmente también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, los cuales heteroátomos son idénticos o distintos, y el heterociclo puede no estar sustituido o estar mono o polisustituido; en caso de sustitución en el heterociclo, los sustituyentes del heteroarilo pueden ser idénticos o distintos, y pueden estar en cualquier posición posible del heteroarilo. También, el heterociclo puede formar parte de un sistema bi o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere que el heteroarilo se seleccione entre el grupo formado por pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indolilo, indazolilo, purinilo, pirimidinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, donde el enlace con los compuestos con la estructura general I (o II, III o IV) puede hacerse a través de cualquier miembro deseable y posible del anillo del grupo heteroarilo. Para fines de la presente invención, los grupos heteroarilo preferidos son 2-piridinilo, 2-furanilo, 5-metilo-2-furanilo y 5-nitro-2-furanilo.

20

Para los fines de la presente invención, los términos "(alquilo C₁₋₆)arilo y "alquilo C₁₋₆)heteroarilo" indican que el alquilo C₁₋₆, el arilo y el heteroarilo tienen los significados definidos arriba y están enlazados al compuesto con la estructura general I (o II, III o IV) a través de un grupo alquilo C₁₋₆.

25

El término "heterocíclico" indica un grupo orgánico cíclico con 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, que también contiene al menos 1, y opcionalmente también 2, 3, 4 o 5

148
145

heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o distintos, y el grupo cíclico es saturado o no saturado, pero no es aromático, y puede no estar sustituido o estar mono o polisustituídos. El heterociclo también puede formar parte de un sistema bi o policíclico. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre. Se prefiere que el grupo heterociclilo se seleccione entre el grupo formado por tetrahydrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, donde el enlace con el compuesto con la estructura general I (o II, II o IV) se puede hacer a través de cualquier miembro del grupo heterociclilo que se desee.

- 10 En relación con "alquilo", "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo", el término "sustituido" para fines de esta invención representa la sustitución de un hidrógeno por F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-alquilo, NH-arilo, heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquilo-OH, N(alquilo)₂, N(alquilarilo)₂, N(alquilheteroarilo)₂, N(heterociclilo)₂, N(alquilo-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-alquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-heterociclilo, S-alquilo-OH, S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-heterociclilo, O-alquilo-OH, CHO, C(=O)alquilo C₁₋₆, C(=S)alquilo C₁₋₆, C(=O)arilo, C(=S)arilo, C(=O)alquilarilo C₁₋₆, C(=S)alquilarilo C₁₋₆, C(=O)heteroarilo, C(=S)heteroarilo, C(=O)heterociclilo, C(=S)heterociclilo, CO₂H, CO₂-alquilo, C(=O)NH₂, C(=O)NH-alquilo, C(=O)NH-arilo, C(=O)NH-heterociclilo, C(=O)N(alquilo)₂, C(=O)N(alquilarilo)₂, C(=O)N(alquilheteroarilo)₂, C(=O)N(heterociclilo)₂, SO-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂NH₂, SO₃H, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde los grupos polisustituídos se debe entender que representan los residuos que están sustituidos más de una vez, en los mismos átomos o en distintos átomos; por ejemplo, si son di o trisustituídos, por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C, como en el caso de CF₃ o -CH₂CF₃, o en sitios diferentes, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La polisustitución
- 15
- 20
- 25

puede ser con sustituyentes idénticos o distintos. Para los fines de esta invención, se prefieren en especial etilo, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ o CF_3 .

Con respecto a "arilo", "alquilarilo", heteroarilo", "alquilheteroarilo", "heterociclilo" y
5 "cicloalquilo", para fines de esta invención "mono o polisustituídos" se debe entender que indica la mono o la polisustitución, es decir, di, tri o tetrasustitución de uno o más átomos de hidrógeno del sistema anular por F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , NH-alquilo, NH-arilo. NH-heteroarilo, NH-alquilarilo, NH-alquilheteroarilo, NH-heterociclilo, NH-alquilo-OH, $\text{N}(\text{alquilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilarilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilheteroarilo})_2$,
10 $\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $\text{N}(\text{alquilo-OH})_2$, NO, NO_2 , SH, S-alquilo, S-cicloalquilo, S-arilo, S-heteroarilo, S-alquilarilo, S-alquilheteroarilo, S-heterociclilo, S-alquilo-OH, S-alquilo-SH, OH, O-alquilo, O-cicloalquilo, O-arilo, O-heteroarilo, O-alquilarilo, O-alquilheteroarilo, O-heterociclilo, O-alquilo-OH, CHO, C(=O)alquilo C_{1-6} , C(=S)alquilo C_{1-6} , C(=O)arilo , C(=S)arilo , C(=O)alquilarilo C_{1-6} , C(=S)alquilarilo C_{1-6} , C(=O)heteroarilo , C(=S)heteroarilo , $\text{C(=O)heterociclilo}$, $\text{C(=S)heterociclilo}$,
15 CO_2H , $\text{CO}_2\text{-alquilo}$, C(=O)NH_2 , C(=O)NH-alquilo , C(=O)NH-arilo , $\text{C(=O)NH-heterociclilo}$, $\text{C(=O)N(alquilarilo)}_2$, $\text{C(=O)N(alquilheteroarilo)}_2$, $\text{C(=O)N(heterociclilo)}_2$, S(O)-alquilo, S(O)-arilo, $\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-arilo}$, SO_2NH_2 , SO_3H , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, CF_3 , =O, =S; alcanilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , -alquilo $\text{C}_{1-6}\text{-C(O)O-alquilo}$ C_{1-6} , fenilo, bencilo, naftilo y/o heterociclilo; en uno u opcionalmente distintos átomos (donde un sustituyente puede a su vez estar sustituido opcionalmente). La polisustitución en este caso puede ser con sustituyentes idénticos o distintos. Los sustituyentes particularmente preferidos para el arilo son F, OH, CH_3 y OCH_3 . Los sustituyentes particularmente preferidos para el heteroarilo son CH_3 y NO_2 . Los sustituyentes particularmente preferidos para el cicloalquilo son CO_2H y $\text{CO}_2\text{-etilo}$.
25

Para fines de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales de los compuestos de acuerdo con esta invención, con la estructura general I que sean fisiológicamente compatibles en el uso farmacéutico, en particular para uso en mamíferos y/o humanos. Esas sales farmacéuticamente
5 aceptables puede, por ejemplo, formarse con ácidos inorgánicos u orgánicos.

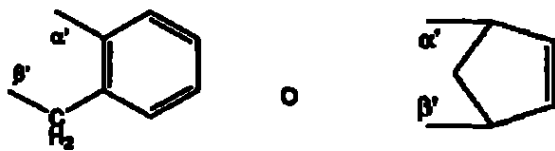
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con esta invención, con la estructura general I, se forman de preferencia con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido
10 metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido trartánico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Entre las sales que se forman están, inter alia, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, carbonatos, carbonatos de hidrógeno, formiatos, acetatos, oxalatos, succinatos,
15 tartratos, fumaratos, citratos y glutamatos. También se prefieren los hidratos de los compuestos de acuerdo con la invención que se pueden obtener por ejemplo por cristalización en una solución acuosa.

Todos los compuestos de acuerdo con la invención contienen al menos un centro
20 de asimetría, que es el átomo de carbono sustituido de R^5 en la estructura I. Los compuestos de acuerdo con esta invención, con la estructura general I, pueden asumir, en consecuencia, la forma de sus racematos, o de los enantiómeros y/o diastereómeros puros, o de mezclas de estos enantiómeros o diastereómeros, específicamente tanto como la sustancia libre como de sales farmacéuticamente
25 aceptables de esos compuestos. Las mezclas pueden estar presentes en cualquier relación de mezcla de estereoisómeros que se desee. Los compuestos con la estructura general I se presentan, de preferencia, como compuestos

enantioméricamente puros.

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellas 3,4-dihidropirido[1,2-a]pirimidinas con la estructura general I, en las que uno de los grupos R^1 y R^2 representa OR^{10} , SR^{10} , alquilo C_{1-6} o arilo, uno de los grupos R^3 y R^4 representa H o alquilo C_{1-6} , o uno de R^1 y R^2 forma W, junto con uno de R^3 y R^4 , donde W representa

10



y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan H o alquilo C_{1-6} , R^5 representa cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, $C(=O)R^{11}$, CO_2H o CO_2R^{12} ; R^6 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, alquilo C_{1-6} , CF_3 o arilo; R^7 representa H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH o alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-L'$; R^8 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , O-(alquilo C_{1-6})arilo, CO_2H , $CONH_2$ o alquilo C_{1-6} ; R^9 representa H, OH, CF_3 o alquilo C_{1-6} ; o R^8 y R^9 forman juntos a U, el cual U representa $M-CH=CH-CH=CH-\eta'$; R^{10} representa alquilo C_{1-6} o arilo; R^{11} representa arilo; R^{12} representa alquilo C_{1-6} ; R^{14} representa O-alquilo C_{1-6} ; uno de R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} representa H u OH, y el otro de los grupos R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} representa H; así como sus sales farmacéuticamente admisibles.

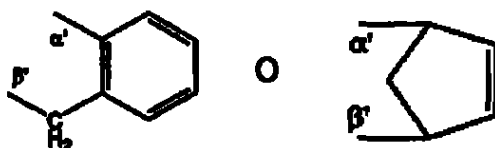
20

25

Se prefieren en particular compuestos con la estructura general I en los cuales uno de los grupos R^1 y R^2 representa $O-(CH_2)_2-OH$, S-fenilo, CH_3 , fenilo, 3-metilfenilo,

2,4-dimetilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo o 2-naftilo; uno de los grupos R^3 y R^4 representa H o metilo, o uno de R^1 y R^2 , junto con uno de R^3 y R^4 forman a W, el cual W representa

5



, y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan H; R^5 representa ciclopropilo, 2-(C(=O)O-etilo), ciclopropilo, ciclohexilo, 2-piridinilo, 5-metil-2-furanilo, 5-nitro-2-furanilo, C(=O)fenilo, CO_2H o CO_2 -etilo; R^6 representa H, Cl, Br, CN, NO_2 , CO_2 -etilo, metilo, CF_3 o fenilo; R^7 representa H, Cl, CN, NH_2 , OH, metilo o n-propilo; o R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'\text{-CH=CH-CH=CR}^{18}\text{-L}'$; R^8 representa H, Cl, Br, NO_2 , OH, O- CH_2 -fenilo, CO_2H o metilo; R^9 representa H o metilo; o R^8 y R^9 forman juntos a U, el cual U representa $\text{M-CH=CH-CH=CH-}\eta'$, y R^{10} representa H u OH, así como sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con esta invención que más se prefieren son los que se seleccionan entre los siguientes:

ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenilo)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

153
150

éster etílico del ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

5 éster etílico del ácido 4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

10 ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

15 ácido 4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxifenil)-9-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

20 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

25 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dicloro-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(1,4-dimetilfenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-nitro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-

152

a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(1,4-dimetilfenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-nitro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-hidrox-3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidrox-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(4-hidrox-3-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-

pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

5 ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

10 ácido 7-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-9-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

15 ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidroxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

20 ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

25 ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-metoxifenil)-7-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-

carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-

carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-

5 2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-

carboxílico,

10 [7,9-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]-fenil-metanona,

[7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]-fenil-metanona,

[7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

15 a]pirimidinil]fenilmetanona,

[4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

fenilmetanona,

[4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

fenilmetanona,

20 [7,9-dibromo-4-(4-hidroxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

fenilmetanona,

[7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

fenilmetanona,

[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

25 a]pirimidinil]fenilmetanona,

[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]fenilmetanona,

[9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,

[4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,

5 [4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
2-(7,9-dicloro-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
2-(7,9-dibromo-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
2-(9-cloro-2-ciclopropil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

10 2-(2-ciclopropil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
9-cloro-2-ciclopropil-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dibromo-2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

15 9-cloro-2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
2-(7,9-dicloro-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
2-(7,9-dibromo-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

20 2-(7,9-dibromo-2-ciclohexil-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

2-(9-cloro-2-ciclohexil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

2-(2-ciclohexil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

25 7,9-dicloro-2-ciclohexil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

7,9-dicloro-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

7,9-dibromo-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-cloro-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,

éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-
5 pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-
2-carboxílico,

7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-
pirido[1,2-a]pirimidina,

10 éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-
pirido[1,2-a]pirimidinilo]-ciclopropano carboxílico,

7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-
pirido[1,2-a]pirimidina,

15 4-(4-metoxifenil)-7-nitro-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,

Éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidro-2H-
pirido[1,2-a]-2-pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-
2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

20 éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-
dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-
pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

25 éster etílico del ácido 2-[4-(4-fluorofenil)-4-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-
pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

9-benciloxi-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

8-metil-7-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

- 7,9-dicloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-cloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
8-metil-9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
5 7-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7-bromo-9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dibromo-6-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dibromo-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
10 ácido 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,
7-metil-4-metilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-benciloxi-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
8-metil-7-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
15 6-cloro-9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dicloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
20 8-metil-9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7-bromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7-bromo-9-metil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
25 a]pirimidina,
4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-9-pirimidinol,
7-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

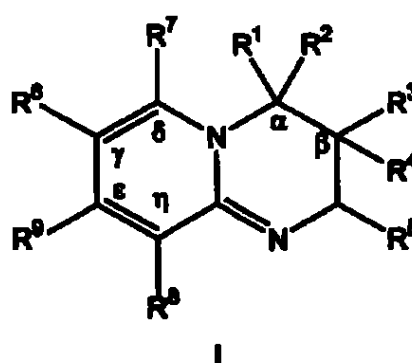
- 4-fenilsulfanil-6-propil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dibromo-6-metil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
5 7,9-dibromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
1-fenilsulfanil-3-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-1H-pirimidin[1,2-a]-10-quinolinol,
2-metil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
10 2,4-dicloro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
4-cloro-6-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-
pirido[1,2-a]quinazolina,
2-nitro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
15 4-nitro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
2-cloro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
20 1-propil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
2,4-dibromo-1-metil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-
pirido[1,2-a]quinazolina,
6-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
25 1,4-metano-5-piridin-2-ilo,-1,4a,5,12c-tetrahidro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]-12-
fenantrenol,

1,4-metano-5-piridin-2-ilo-1,4a,5,12c-tetrahidro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]-12-fenantreno,

6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-isoquino[1,2-a]quinazolina,

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención también se relaciona con un proceso para la producción de los compuestos de acuerdo con la invención, con la estructura I,



10 en la cual

R¹ y R² son mutuamente independientes y representan H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y

el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; en donde uno de los grupos R^1 y R^2 es H, y el otro de los grupos R^1 y R^2 no es H, con la condición de que si uno de R^1 y R^2 representa arilo, el otro de los grupos R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} ,

5

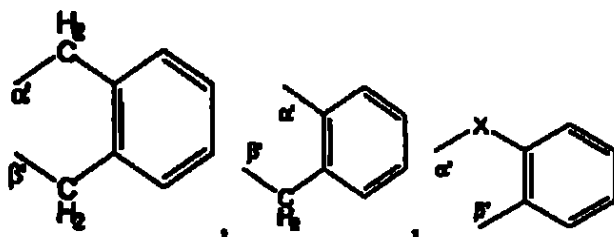
R^3 y R^4 son mutuamente independientes y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R^3 y R^4 es H, o uno de R^1 o R^2 forma a W, junto con uno de R^3 o R^4 , donde W representa $K'-CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-CH_2-2'$; $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$; $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$; $K'-CH_2-CH_2=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;

10

15

20

25



donde $X = CH_2, O$ o S ,



y el extremo de W marcado con K' se enlaza con el átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con 2' se enlaza con el átomo de carbono beta del compuesto con la estructura general I; el otro grupo de R^1 y R^2 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; y el otro grupo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; $C(=O)R^{11}$, CO_2H o CO_2R^{12} ;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(alquilo C_{1-8})$, $N(alquilo C_{1-8})_2$, $NH((alquilo C_{1-8})arilo)$, $N((alquilo C_{1-8})arilo)_2$, $NH((alquilo C_{1-8})heteroarilo)$, $N((alquilo C_{1-8})heteroarilo)_2$, $C(=O)R^{11}$, CO_2H o CO_2R^{12} .

165
162

e)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₈ o S(O)_p-alquilo C₁₋₈, donde el
alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está
sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2; O-arilo o S(O)_q-arilo,
el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2;
5 O(alquilo C₁₋₈)arilo) o S(O)_r-(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es
0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado,
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido;
10 CF₃, cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no
está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual
heterociclilo tiene 3, 4, 5 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no
está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está
sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no
15 está sustituido o está mono o polisustituido; o R⁶ y R⁷ forman juntos a Q, el
cual Q representa 3'-CHR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-L', el extremo de Q marcado
con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 de la estructura general I, y el
extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del
compuesto con la estructura general I; y R⁸ y R⁹ se definen como arriba; o
20 bien R⁸ y R⁹ forman juntos a T, el cual T representa 3'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹-
CR²²-M o 3'-N=CR²⁰-CR²¹=NM; el extremo de T marcado con 3' se enlaza
con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y R⁷ y
R⁸ se definen como arriba, o bien R⁸ y R⁹ forman juntos a U, el cual U
representa η'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-M; el extremo de U marcado con η' se
25 enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la estructura general
I, y el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η

166
163

del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

R^{11} representa NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂, NH ((alquilo C_{1-6})arilo), N ((alquilo C_{1-6})arilo)₂, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

164

R¹² representa alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC) o cualquier otro grupo aminoácido protector convencional,

R¹⁴ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, NH((alquilo C₁₋₈)arilo), N((alquilo C₁₋₈)arilo)₂, alquilo C₁₋₈, donde el alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; Oalquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son mutuamente independientes y representan H, F, Cl, Br, I,

168
165

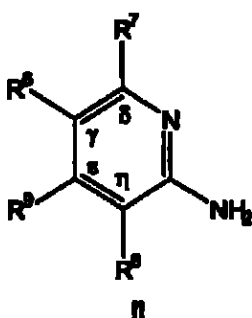
CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o es CO₂H; y

R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN,

5 OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien CO₂H;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el proceso se caracteriza porque se hace reaccionar una heteroarilamina con la estructura general II

10



en la que R⁸ y R⁷ se definen como arriba, con la condición que si R⁸ y R⁷ forman a

15 Q como se definió arriba, el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo de Q

marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L de la heteroarilamina con la estructura general II; que R⁸ y R⁹ formen a T como se definió arriba, y el extremo

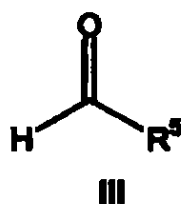
20 de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo marcado con M' se enlaza con el átomo de

carbono M de la heteroarilamina con la estructura general II; y que R⁸ y R⁹ formen a

U como se definió arriba, cuyo extremo marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η de la heteroarilamina con la estructura general II, y que el extremo de U

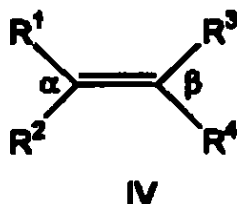
25 marcado con η, y que el extremo de U marcado con M' se enlace con el átomo de carbono M de la heteroarilamina con la estructura general II,

con un aldehído con la estructura general III en presencia de un ácido



en donde R^5 se define como arriba,

y una olefina con la estructura general IV



- 5 en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron arriba, siempre y cuando si uno de los grupos R^1 y R^2 forma a W junto con uno de los grupos R^3 y R^4 , el extremo de W marcado con K' se enlaza con el átomo de carbono K de la olefina con la estructura general IV, y el extremo de W marcado con 2' se enlaza al átomo de carbono 2 de la olefina con la estructura general IV.

10

El proceso de acuerdo con esta invención se lleva a cabo de preferencia en una reacción "en un recipiente", en el que se hacen reaccionar entre sí una heteroarilamina con la estructura general II, un aldehído con la estructura general III y una olefina con la estructura general IV, en forma simultánea.

15

El proceso de acuerdo con esta invención también se puede efectuar en forma semiautomatizada o totalmente automatizada, como una síntesis en paralelo de un grupo de compuestos de acuerdo con la invención, con la estructura general I.

20

El ácido que se emplea es un ácido inorgánico u orgánico, protonado o de Lewis. La reacción se efectúa de preferencia en presencia de un ácido orgánico, por ejemplo de ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico, en

particular ácido trifluoroacético.

El proceso de acuerdo con esta invención se puede efectuar en cualquier solvente adecuado en el que los reactivos tengan la solubilidad adecuada. Los solventes
5 preferidos son los solventes orgánicos, por ejemplo el diclorometano o, en particular, el acetonitrilo.

La producción de acuerdo con esta invención, de los compuestos de acuerdo con esta invención, con la estructura general I, procede en forma conveniente a
10 temperaturas de 0 a 100 °C, en particular de 15 a 40 °C. El tiempo de reacción es de preferencia de 15 minutos a 12 horas, y se puede adaptar a los requisitos del caso en particular.

Las heteroarilaminas con la estructura general II, los aldehídos con la estructura
15 general III y las olefinas con la estructura general IV que se emplean en el proceso de acuerdo con esta invención se pueden obtener en el comercio (con Acros, Gael; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mühlheim; Maybride, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japón) o se pueden producir usando procesos generalmente conocidos en la
20 técnica anterior.

Los compuestos de acuerdo con la invención, con la estructura general I, se pueden aislar sea como una base libre o como una sal. La base libre del compuesto con la estructura general I se obtiene en forma convencional al
25 terminar el proceso de acuerdo con esta invención descrito arriba, y elaboración convencional posterior. La base que se obtiene de esta manera se puede convertir después en la sal correspondiente, por ejemplo, por reacción con un ácido

inorgánico u orgánico, de preferencia con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico o ácido aspártico. Entre las sales formadas están, inter alia, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, carbonatos, carbonatos de hidrógeno, formiatos, acetatos, oxalatos, succinatos, tartratos, fumaratos, citratos y glutamatos. La formación del clorhidrato, que se prefiere en especial, también se puede lograr combinando la base, disuelta en un solvente adecuado, con cloruro de trimetilsililo (TMSCl).

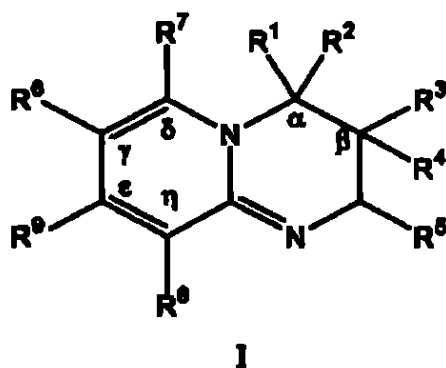
10

Cuando los compuestos con la estructura general I se obtienen con el proceso de producción de acuerdo con esta invención en forma de racematos o como mezclas de los diversos enantiómeros y/o diastereómeros, esas mezclas se pueden separar mediante procesos bien conocidos en la técnica anterior. Los métodos adecuados son, inter alia, procesos de separación cromatográfica, en particular procesos de cromatografía líquida a presión normal o elevada; de preferencia procesos MPLC (a presión intermedia) y HPLC (a alta presión), así como procesos de cristalización fraccionada. Los enantiómeros individuales se pueden separar en particular entre sí, por ejemplo, mediante HPLC sobre una fase quiral, o mediante cristalización con ácidos quirales, como por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canfosulfónico.

20

También, la presente invención proporciona una biblioteca de sustancias, que contiene al menos un compuesto con la estructura general I

169



en la cual

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} , alquilo C_{1-12} ,

el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está

sustituido o está sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{3-6} , el cual

cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o

polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o

polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono

o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado,

y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o

polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o

(alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es

saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y

el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de

los grupos R^1 y R^2 es H, y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, con la condición

de que si uno de R^1 o R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2

representa H o alquilo C_{1-12} ,

R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo

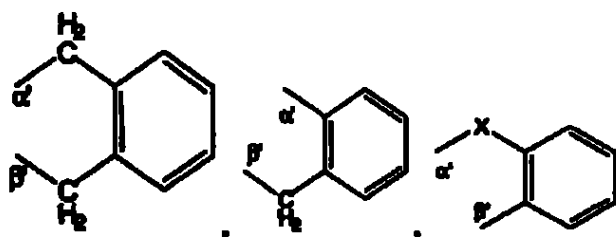
C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido

o está sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es

saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido;

170

arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de los grupos R³ y R⁴ es H, o uno de los grupos R¹ o R², junto con uno de los grupos R³ y R⁴ forma a W, donde W representa K'-(CH₂)_n-2', donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; K'-CH=CH-CH₂-2'; K'-CH=CH-CH₂-CH₂-2', K'-CH₂-CH=CH-CH₂-2', K'-CH₂CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-2', K'-O-(CH₂)_n-2', donde n = 2, 3, 4, 5 o 6;



donde X = CH₂, O o S;



, y el extremo de W marcado con K' se enlaza con el átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con 2' se enlaza con el átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro grupo de R¹ o R² es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; y el otro residuo de R³ y R⁴ es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido;

171

- R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; $C(=O)R^{11}$, CO_2H o CO_2R^{12} ,
- R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(alquilo\ C_{1-6})$, $N(alquilo\ C_{1-6})_2$, $NH((alquilo\ C_{1-6})arilo)$, $N((alquilo\ C_{1-6})arilo)_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, O-alquilo C_{1-6} o $S(O)_p$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2; O-arilo o $S(O)_q$ -arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2; O-(alquilo)arilo o $S(O)_r$ -(alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO_2H , $C(=O)R^{14}$, alquilo C_{1-12} el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF_3 , cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterocidilo, el

125
172

- cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-L'$, donde el extremo de q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I; y R^8 y R^9 se definen como arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a T, el cual T representa $3'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-M$ o $3'-N=CR^{20}-CR^{21}=NM$, donde el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I; y R^7 y R^8 se definen como arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a U, el cual U representa $\eta'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\eta'$, donde el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y el extremo de U marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba;
- 20 R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
- 25

polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

5

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

10

15

R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

20

25

R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC),

- R¹⁴** representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, donde el alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido;
- R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸** son mutuamente independientes y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o es CO₂H; y
- R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²²** son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien CO₂H.

La biblioteca de sustancias de acuerdo con esta invención contiene de preferencia al menos 40 compuestos, y particularmente de preferencia al menos 80, y en particular al menos 120 compuestos de la estructura general I, tal como se definió arriba.

138
175

Para fines de la presente invención, se debe entender por "biblioteca de sustancias" como un grupo de compuestos que se producen con el mismo proceso bajo condiciones de reacción idénticas o virtualmente idénticas haciendo variar uno o más reactivos. Esa biblioteca de sustancias puede contener los elementos de la biblioteca tanto en forma de compuestos puros individuales como una mezcla de dichos compuestos. Al usar esta biblioteca de sustancias es posible, por ejemplo, efectuar clasificación médica automatizada en uno o más procesos de cribado in vitro.

10

Además, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica que contenga al menos uno de los compuestos definidos arriba de acuerdo con la invención, con la estructura general I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde los compuestos mencionados también pueden comprender a: 6-cloro-2-(4-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina, 2-(4-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina, 2-(2-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina, 2-(4-nitrofenil)-4-(4-clorofenil)-4-(4-tolil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina, 4-etoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina, 4-etoxi-2-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina, 4-etoxi-2-propil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina, 4-propil 2,3,3a,4,5,10a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]furo[3,2-e]pirimidina y/o 4-propil-2,4,4a,5,6,11a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirano[3,2-e]pirimidina. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presente en este caso en la preparación farmacéutica de acuerdo con la invención, no solo isoméricamente puros, en particular enantiomérica o diastereoméricamente puros, sino también como mezcla racémica o no racémica. Aquí se prefiere que la preparación farmacéutica contenga una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de acuerdo con la invención, en

25

particular un clorhidrato.

La presente invención también proporciona el uso de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, de la estructura general I, incluyendo sus
5 diastereómeros o enantiómeros, y también como racematos o una mezcla enantiomérica en forma de su base libre, o una sal formada con un ácido fisiológicamente aceptable, en particular en forma de la sal clorhidrato, para producir una preparación farmacéutica para el tratamiento del dolor. Los compuestos de acuerdo con la invención han demostrado ser analgésicamente
10 activos.

En forma sorprendente se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención, con la estructura general I, son muy adecuados para otras indicaciones, en particular para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus y/o
15 diarrea. Esta invención, en consecuencia, también proporciona al menos un compuesto de acuerdo con la invención, con la estructura general I, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, para la producción de una preparación farmacéutica para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus y/o diarrea.

20

Además, la presente invención proporciona también formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto con la estructura general I arriba definida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una o más sustancias farmacéuticas auxiliares.

25

Las preparaciones farmacéuticas y las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden tener formas líquida, semisólida o sólida de dosificación,

y asumir la forma de, y administrarse como, por ejemplo, soluciones para inyección, gotas, zumos, jarabes, nebulizaciones, suspensiones, granulados, tabletas, píldoras, sistemas terapéuticos transdérmicos, cápsulas, compresas, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, emulsiones o aerosoles y, dependiendo de la presentación, contienen, además de al menos uno compuesto de acuerdo con esta invención, con la estructura general I, sustancias auxiliares farmacéuticas como por ejemplo excipientes, cargas, solventes, diluyentes, sustancias con actividad superficial, colorantes, preservativos, emulsionantes, aditivos lubricantes, lubricantes, sabores y/o aglomerantes. Estas sustancias auxiliares pueden ser, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropileno, glicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábiga, alginatos, dextrana, ácidos grasos saturados y no saturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de cacahuate, aceite de soya, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácidos grasos con polioxietileno y polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos con sorbitol, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, carbonato de potasio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidón, agar y bentonita.

Las sustancias auxiliares y sus cantidades que se usan se seleccionan de acuerdo con si la preparación farmacéutica se administrará por vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, vaginal, pulmonar, intraperitoneal, transdérmica, intramuscular, nasal, bucal, rectal o tópica, por ejemplo en infecciones de la piel o de las membranas mucosas y en los ojos. Las preparaciones en forma de tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, granulados, gotas, zumos y jarabes son adecuadas, entre otras cosas, para la administración oral, mientras que las soluciones, suspensiones, polvos fácilmente reconstituibles para inhalación y nebulizaciones son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhalatoria.

Los compuestos de acuerdo con la invención, con la estructura general I, en un depósito en forma disuelta o en un emplasto, opcionalmente con adición de coadyuvantes de penetración cutánea, son preparaciones adecuadas para administración percutánea. Las formulaciones administrables por vía rectal, transmucosal, parenteral, oral o percutánea pueden liberar los compuestos de acuerdo con esta invención, con la estructura general I, en forma demorada.

Las preparaciones farmacéuticas y las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se producen usando medios, dispositivos, métodos y procesos bien conocidos en la técnica anterior de formulación farmacéutica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences"; Ed. A.R. Gennaro, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular en la parte 8, secciones 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una formulación sólida como una tableta, el ingrediente activo de la preparación farmacéutica, es decir, un compuesto con la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, puede granularse con un excipiente farmacéutico, por ejemplo, los ingredientes convencionales para

152
179

tabletas, como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente aceptables, y diluyentes farmacéuticos, como por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga un compuesto de acuerdo con esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma homogéneamente dispersa. Aquí se debe entender que homogéneamente disperso significa que el ingrediente activo está disperso uniformemente en toda la composición, de tal modo que ésta se pueda subdividir en forma directa en formas igualmente activas de dosis unitarias, como tabletas, pastillas o cápsulas. A continuación, la composición sólida se subdivide en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras de la preparación farmacéutica de acuerdo con esta invención, o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención, también se puede recubrir o componer en otra forma para proporcionar una forma de dosificación con liberación retardada. Las composiciones adecuadas para recubrimiento son, entre otras, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como, por ejemplo, goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

La cantidad de sustancia activa por administrar al paciente varía, y es una función de su peso, edad e historial médico, así como del modo de administración, la indicación y la gravedad de la condición. En forma convencional, se administra al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, con la estructura general I, en cantidades de 0.1 a 5000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, y de preferencia, de 2 a 250 mg/kg de peso corporal.

El objeto de los ejemplos siguientes es ilustrar la presente invención con más detalle.

Ejemplos

Los reactivos y los solventes se compraron a alguno de los siguientes proveedores: Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham, Aldrich, Deisenhofen; 5 Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japón, o se obtuvieron siguiendo procesos generalmente conocidos en la técnica anterior.

La purificación cromatográfica se hizo en una columna HPLC-RP-18 de Macherey- 10 Nagel, con material NUCLEOSIL 100-3 C₁₈-HD, Aprox. 100 mm (VarioPrep), 21 mm de diámetro interno; solvente móvil agua/metanol; gradiente: 50 a 100% en Aprox. 18 min; flujo: 10 ml/min; detección UV, Beckman 168 PDA.

Procedimiento general, GP (síntesis semiautomatizada)

15 Se colocó un agitador en un tubo de vidrio con fondo redondo (16 mm de diámetro, 125 mm de longitud) roscado, y se selló el tubo con una tapa de rosca con diafragma. El tubo se colocó en un bloque agitador, que se había ajustado a 20 °C. A continuación se agregaron con pipeta los siguientes reactivos en orden:

20 1 ml de una solución de ácido trifluoroacético 0.1 M, y la heteroarilamina componente II 0.1 M en acetonitrilo; 1 ml de una solución 0.1 M del aldehído III en acetonitrilo; 1 ml de una solución 0.3 M de la olefina IV en acetonitrilo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a 20 °C en los bloques agitadores. A 25 continuación la solución de reacción se filtró. El tubo se lavó dos veces con porciones de 1.5 ml de una solución de NaHCO₃ al 7.5%.

18!

La gradilla con las muestras se puso manualmente en la unidad de proceso. La mezcla de reacción se combinó con 2 ml de acetato de etilo en un agitador vortexer y se agitó. La mezcla se centrifugó brevemente para formar una separación de fases. La separación de fases se detectó ópticamente y la fase orgánica se separó con pipeta. En el siguiente paso, la fase acuosa se volvió a combinar con 2 ml de acetato de etilo, se agitó, centrifugó, y la fase orgánica se separó con pipeta. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre 2.4 g de MgSO₄ (pastillas). El solvente se eliminó en una centrifuga al vacío.

10 Cada muestra se caracterizó por ESI-MS y/o NMR. La investigación de espectrometría de masas (ESI-MS) se hizo con un espectrómetro de masas Finnegan LCQ Classic. Las determinaciones por ¹H-NMR de los compuestos de acuerdo con esta invención se efectuaron con un espectrómetro NMR Burkner DPX Advance de 300 MHz.

15

Se obtuvieron los ejemplos 1 a 131 (véase la tabla 1) de acuerdo con el procedimiento general mencionado. Los ejemplos 80 a 80 se procesaron mediante HPLC de fase invertida (RP).

Ejemplo	Masa calculada	Masa real	Compuesto
1	400.78	401.2/403.2	ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico
2	428.83	429.2/430.1	éster etílico del ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico
3	411.28	411.1/413.	éster etílico del ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-

		1	3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
4	500.19	499.1/501.0/503.0	éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
5	387.39	388.2	éster etílico del ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
6	381.25	381.1/383.0	éster etílico del ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
7	357.38	358.2	éster etílico del ácido 4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
8	383.23	283.2/385.0	ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
9	486.16	485.1/487.0/488.9	ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
10	359.33	360.1	ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
11	353.2	353.1/355.0	ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
12	329.31	330.1	ácido 4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
13	408.21	408.1/410.2	ácido 7-bromo-4-(4-metoxifenil)-9-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
14	450.27	450.2/452.1	7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
15	539.18	538.2/540.1/542.0	7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
16	428.38	427.2	4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

186

183

17	420.25	420.2/422.1	7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
18	419.35	419.3/421.1	éster etílico del ácido 2-[7,9-dicloro-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,
19	452.9	453.3	éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(1,4-dimetilfenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,
20	540.26	539.3/541.1/543.1	éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
21	421.32	421.1/423.1	éster etílico del ácido 2-[7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
22	510.23	509.1/511.0/513.0	éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
23	454.87	455.2/456.0/457.1	éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
24	397.43	398.2	éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
25	357.36	358.2	éster etílico del ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
26	355.24	355.1/357.0	ácido 7,9-dicloro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
27	331.34	332.1	ácido 7-nitro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

			a]pirimidin-2-carboxílico,
28	383.23	383.1/385.1	ácido 7,9-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
29	472.14	471.0/473.0/475.0	ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
30	488.16	485.0/487.0/488.9	ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
31	416.78	417.1/419.1	ácido 9-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
32	367.23	367.1/369.1	ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
33	456.14	455.0/457.0/459.0	éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
34	470.17	469.0/471.0/472.9	ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
35	400.78	401.1/403.1	ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
36	343.33	344.2	ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
37	422.23	422.1/424.0	ácido 7-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-9-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
38	353.2	353.1/355.1	ácido 7,9-dicloro-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
39	456.14	455.0/457.0/459.0	ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidroxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

40	383.23	383.1/385.1	ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
41	472.14	471.9/473.0/475.0	ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
42	486.16	485.0/487.0/489.0	ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
43	416.78	417.1	ácido 9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
44	359.33	360.2	ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
45	285.3	286.2	ácido 4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
46	353.2	353.1/355.1	ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
47	442.11	441.0/443.9/445.0	ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
48	456.14	455.0/457.0/459.0	ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
49	388.75	387.1	ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
50	329.31	330.1	ácido 4-(4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
51	443.32	441.2/443.1/445.1	[7,9-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenil-metanona,
52	532.24	533.0	[7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenil-metanona,
53	546.26	545.0/547.0/549.0	[7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,

+59

186

54	419.43	420.2	[4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
55	403.43	404.2	[4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
56	516.24	515.0/517.0/519.0	[7,9-dibromo-4-(4-hidroxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
57	443.32	443.1/445.1	[7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
58	532.24	531.1/533.1	[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
59	546.26	545.1/547.0	[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
60	476.88	477.1	[9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
61	419.43	420.2	[4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
62	389.41	390.2	[4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-fenilmetanona,
63	303.18	303.1/305.1	2-(7,9-dicloro-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
64	392.1	391.0/393.0/395.0	2-(7,9-dibromo-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
65	336.74	337.1/339.1	2-(9-cloro-2-ciclopropil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
66	279.29	280.1	2-(2-ciclopropil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
67	412.83	413.1	9-cloro-2-ciclopropil-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

68	438.17	439.0	7,9-dibromo-2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
69	382.81	383.1/385.1	9-cloro-2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
70	325.36	326.2	2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
71	345.26	345.1/347.1	2-(7,9-dicloro-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
72	434.18	433.1/435.1/437.0	2-(7,9-dibromo-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
73	448.2	447.1/449.0/451.0	2-(7,9-dibromo-2-ciclohexil-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
74	378.82	379.2/381.2	2-(9-cloro-2-ciclohexil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
75	321.37	322.2	2-(2-ciclohexil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,
76	421.36	421.1/423.1	7,9-dicloro-2-ciclohexil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
77	391.34	391.1/393.1/	7,9-dicloro-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
78	480.25	479.1/481.1/483.0	7,9-dibromo-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
79	424.89	425.2/427.2	9-cloro-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
80	484.19	485.0/487.0	éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
81	456.14	457.4/459.	ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-

188

		5	2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,
82	523.19	522.4/524.3/526.2	7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
83	524.26	525.2	éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinilo]-ciclopropano carboxílico,
84	553.21	554.2/555.2/556.2	7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
85	396.35	397.1	4-(4-metoxifenil)-7-nitro-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
86	508.28	509.1	éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-2-pirimidinil]-ciclopropano carboxílico
87	554.28	553.2/555.1/557.1	éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
88	484.9	485.5	éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
89	524.26	525.1/527.2	éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
90	399.42	400.2	éster etílico del ácido 2-[4-(4-fluorofenil)-4-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,
91	393.51	291.3 (M+H-O-bencil)	9-benciloxi-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

92	346.41	347.3	8-metil-7-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
93	356.28	356.2/358.2	7,9-dicloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
94	389.83	390.3/392.3	9-cloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
95	346.41	347.1	8-metil-9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
96	332.38	333.2	7-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
97	332.38	333.2	9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
98	411.28	413.1/416.2	7-bromo-9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
99	459.2	458.1/460.0/462.0	7,9-dibromo-8-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
100	445.18	444.2/446.1/448.0	7,9-dibromo-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
101	363.44	364.2	ácido 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-carboxílico,
102	333.45	334.2	7-metil-4-metilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
103	425.55	426.2	9-benciloxi-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
104	378.45	379.2	8-metil-7-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
105	398.87	399.1/400.0	6-cloro-9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

106	388.32	388.2/390.1	7,9-dicloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
107	421.88	422.2/424.1/425.1	9-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
108	378.45	379.2	8-metil-9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
109	384.42	385.2	7-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
110	398.33	398.1/400.1/401.1	7-bromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
111	384.42	385.2	9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
112	412.38	414.1/415.1	7-bromo-9-metil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
113	412.38	414.1	4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-9-pirimidinol,
114	335.43	353.2/358.1 (M+H ₂ O)	7-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
115	335.43	336.2	4-fenilsulfanil-6-propil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
116	491.25	492.1	7,9-dibromo-8-metil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
117	387.43	388.2	4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
118	477.23	478.1/478.0/480.0	7,9-dibromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
119	385.49	386.2	1-fenilsulfanil-3-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-1H-pirimidin[1,2-a]-10-quinolinol,

794
191

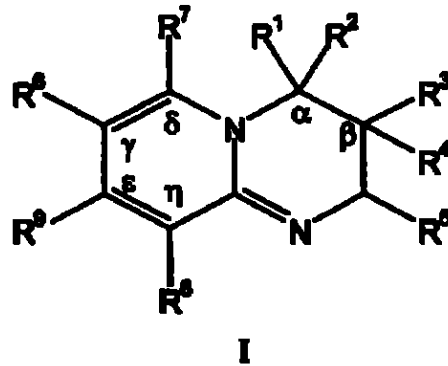
120	289.39	288.4	2-metil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
121	344.26	344.1/361.2/363.2 (M+H ₂ O)	2,4-dicloro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
122	377.81	378.3/395.2/397.1 (M+H ₂ O)	4-cloro-6-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
123	320.35	338.2 (M+H ₂ O)	2-nitro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
124	320.35	338.2 (M+H ₂ O)	4-nitro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
125	309.81	307.4/327.2 (M+H ₂ O)	2-cloro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
126	317.45	335.3 (M+H ₂ O)	1-propil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
127	447.18	448.2/448.2/450.1	2,4-dibromo-1-metil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
128	343.36	361.2 (M+H ₂ O)	6-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
129	341.43	324.1	1,4-metano-5-piridin-2-ilo,-1,4a,5,12c-tetrahidro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]-12-fenantrenol,
130	325.42	324.2	1,4-metano-5-piridin-2-ilo-1,4a,5,12c-tetrahidro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]-12-fenantreno,
131	325.42	324.2	6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-isoquino[1,2-a]quinazolina,

Formulación farmacéutica de una preparación farmacéutica de acuerdo con esta invención

1 g del clorhidrato de ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico se disolvió en 1 l de agua inyectable, a temperatura ambiente, y a continuación se ajustó a condiciones isotónicas agregando cloruro
5 de sodio.

Reivindicaciones

1. Un compuesto con la estructura general I



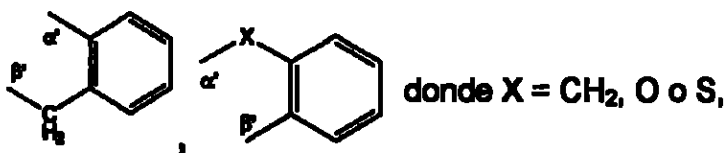
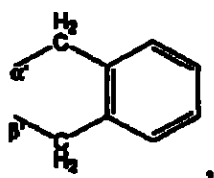
5 en el que

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} , alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R^1 o R^2 es H y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, siempre y cuando si uno de R^1 y R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} .

R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo

C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R^3 y R^4 es H, o bien

uno de los grupos R^1 o R^2 forma W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 , donde W representa $K'-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ,



y el extremo de W marcada con K' se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con 2' se fija al átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo de R¹ y R² es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el otro residuo de R³ y R⁴ es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

R⁵ representa alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₆ o S(O)_p-alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está

sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o S(O)_p-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo C₁₋₆)arilo o S(O)_q-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a Q, el cual Q representa 3'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-L'; el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I, y R⁸ y R⁹ son como se definieron arriba, o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a T, donde T representa 3'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-M. o 3'-N=CR²⁰-CR²¹=NM; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R⁷ y R⁸ son como se definen arriba, o bien R⁶ y R⁹ forman juntos a U, donde U representa η'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-M; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R⁶ y R⁷ se definen como arriba,

R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no

saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^{13} representa $C(=O)CH_3$, $C(=O)$ fenilo, $C(=O)O$ -*t*-butilo (*t*-BOC),

R^{14} representa H, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo $C_{1-6})_2$, NH ((alquilo C_{1-6})arilo),

N ((alquilo C_{1-6})arilo) $_2$, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; *O*-alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; *O*-cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; *O*-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u *O*-(alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO_2H , y

R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO_2H ,

5

y sus sales farmacéuticamente aceptables, siempre y cuando se exceptúen los siguientes compuestos con la estructura general I:

6-cloro-2-(4-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

2-(4-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

10 2-(2-nitrofenil)-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

2-(4-nitrofenil)-4-(4-tolil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

2-(4-nitrofenil)-4-(4-clorofenil)-4-(4-tolil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

4-etoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

4-etoxi-2-(2-hidroxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

15 4-etoxi-2-propil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

4-propil 2,3,3a,4,5,10a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]furo[3,2-e]pirimidina y

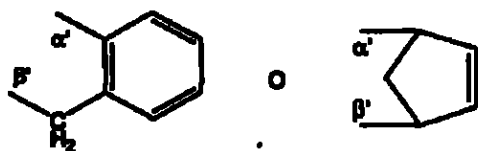
4-propil-2,4,4a,5,6,11a-hexahidro-2H-pirido[1,2-a]pirano[3,2-e]pirimidina.

2 Compuestos con la estructura general I y sus sales farmacéuticamente
20 aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, en forma de sus racematos,
o en forma de los enantiómeros puros o en forma de mezclas de los
enantiómeros o diastereómeros en cualquier relación de mezcla que se
desee.

25 3 Compuestos con la estructura general I de acuerdo con alguna de las
reivindicaciones 1 y 2, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los
que uno de los grupos R^1 y R^2 representa OR^{10} , SR^{10} , alquilo C_{1-8} o arilo,

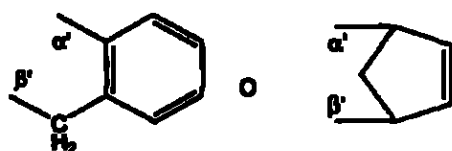
2009
200

uno de los grupos R^3 y R^4 representa H o alquilo C_{1-6} , o uno de R^1 y R^2 forma W, junto con uno de R^3 y R^4 , donde W representa



, y los otros dos grupos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 representan H o alquilo C_{1-6} , R^5 representa cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo, $C(=O)R^{11}$, CO_2H o CO_2R^{12} ; R^6 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $C(=O)R^{14}$, alquilo C_{1-6} , CF_3 o arilo; R^7 representa H, F, Cl, Br, CN, NH_2 , OH o alquilo C_{1-6} ; o R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-L'$; R^8 representa H, F, Cl, Br, CN, NO_2 , O-(alquilo C_{1-6})arilo, CO_2H , $CONH_2$ o alquilo C_{1-6} ; R^9 representa H, OH, CF_3 o alquilo C_{1-6} ; o R^8 y R^9 forman juntos a U, el cual U representa $M-CH=CH-CH=CH-\eta'$; R^{10} representa alquilo C_{1-6} o arilo; R^{11} representa arilo; R^{12} representa alquilo C_{1-6} ; R^{14} representa O-alquilo C_{1-6} ; uno de R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} representa H u OH, y el otro de los grupos R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} representa H.

4 Compuestos con la estructura general I, de acuerdo con la reivindicación 3, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que uno de los grupos R^1 y R^2 representa O-(CH_2)₂-OH, S-fenilo, CH_3 , fenilo, 3-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxi-3-metoxifenilo o 2-naftilo; uno de los grupos R^3 y R^4 representa H o metilo, o uno de R^1 y R^2 , junto con uno de R^3 y R^4 forman a W, el cual W representa



, y los otros dos grupos de R¹, R², R³ y R⁴ representan H; R⁵ representa ciclopropilo, 2-(C(=O)O-etilo), ciclopropilo, ciclohexilo, 2-piridinilo, 5-metil-2-furanilo, 5-nitro-2-furanilo, C(=O)fenilo, CO₂H o CO₂-etilo; R⁶ representa H, Cl, Br, CN, NO₂, CO₂-etilo, metilo, CF₃ o fenilo; R⁷ representa H, Cl, CN, NH₂, OH, metilo o n-propilo; o R⁶ y R⁷ forman juntos a Q, el cual Q representa 3'-CH=CH-CH=CR¹⁸-L'; R⁸ representa H, Cl, Br, NO₂, OH, O-CH₂-fenilo, CO₂H o metilo; R⁹ representa H o metilo; o R⁸ y R⁹ forman juntos a U, el cual U representa M-CH₀CH-CH=CH-η', y R¹⁸ representa H u OH.

10

5 Compuestos con la estructura general I de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 a 4, y sus sales farmacéuticamente aceptables, cuando los compuestos se seleccionan entre:

ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

15

éster etílico del ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenilo)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

20

éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

25

éster etílico del ácido 4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

5

ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

10

ácido 4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxifenil)-9-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-

15

pirido[1,2-a]pirimidina,

7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

20

7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dicloro-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(1,4-dimetilfenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-ilo]ciclopropano carboxílico,

25

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

5 éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

10 éster etílico del ácido 4-(4-hidroxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-nitro-4-fenilsulfanil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

15 ácido 7,9-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

20 ácido 9-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

25 ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-9-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-hidroxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-hidroxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-metoxifenil)-7-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dicloro-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 9-cloro-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 4-(4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-

5 carboxílico,

[7,9-dicloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]-fenil-metanona,

[7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]-fenil-metanona,

10 [7,9-dibromo-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]fenilmetanona,

[4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]-fenilmetanona,

[4-(4-metoxifenil)-3-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

15 fenilmetanona,

[7,9-dibromo-4-(4-hidroxifenil)-3,6-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]-fenilmetanona,

[7,9-dicloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

fenilmetanona,

20 [7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]fenilmetanona,

[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidinil]fenilmetanona,

[9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

25 a]pirimidinil]-fenilmetanona,

[4-(3,4-dimetoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

fenilmetanona,

[4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-

fenilmetanona,

2-(7,9-dicloro-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-

etanol,

5 2-(7,9-dibromo-2-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-
etanol,

2-(9-cloro-2-ciclopropil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-
pirimidiniloxi)-etanol,

2-(2-ciclopropil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

10 9-cloro-2-ciclopropil-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
pirido[1,2-a]pirimidina,

7,9-dibromo-2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,

9-cloro-2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-
15 pirido[1,2-a]pirimidina,

2-ciclopropil-4-(4-metoxifenil)-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

2-(7,9-dicloro-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

2-(7,9-dibromo-2-ciclohexil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-
etanol,

20 2-(7,9-dibromo-2-ciclohexil-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-
pirimidiniloxi)-etanol,

2-(9-cloro-2-ciclohexil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-
pirimidiniloxi)-etanol,

2-(2-ciclohexil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-4-pirimidiniloxi)-etanol,

25 7,9-dicloro-2-ciclohexil-4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,

7,9-dicloro-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidina,

7,9-dibromo-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-

a]pirimidina,

9-cloro-2-ciclohexil-4-(4-metoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

5 pirido[1,2-a]pirimidina,

éster etílico del ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

ácido 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico,

10 7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

15 7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

4-(4-metoxifenil)-7-nitro-2-(5-nitro-2-furanil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

Éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(2,4-dimetilfenil)-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-2-pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

20 éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[9-cloro-4-(3,4-dimetoxifenil)-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

25 éster etílico del ácido 2-[7,9-dibromo-4-(4-metoxifenil)-6-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

éster etílico del ácido 2-[4-(4-fluorofenil)-4-metil-7-nitro-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidinil]-ciclopropano carboxílico,

- 9-benciloxi-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
8-metil-7-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dicloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-cloro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
8-metil-9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7-bromo-9-nitro-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dibromo-6-metil-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
7,9-dibromo-4-fenil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
ácido 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-
carboxílico,
7-metil-4-metilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-benciloxi-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
8-metil-7-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
6-cloro-9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
7,9-dicloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
8-metil-9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
7-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,

- 7-bromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
9-nitro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7-bromo-9-metil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
5 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]-9-pirimidinol,
7-cloro-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
4-fenilsulfanil-6-propil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-a]pirimidina,
7,9-dibromo-6-metil-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
10 4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-7-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
7,9-dibromo-4-fenilsulfanil-2-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-2H-pirido[1,2-
a]pirimidina,
1-fenilsulfanil-3-piridin-2-ilo-3,4-dihidro-1H-pirimidin[1,2-a]-10-quinolinol,
15 2-metil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
2,4-dicloro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
4-cloro-6-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-
20 6H-pirido[1,2-a]quinazolina,
2-nitro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
4-nitro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
25 2-cloro-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-
a]quinazolina,
1-propil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-

a]quinazolina,

2,4-dibromo-1-metil-6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,

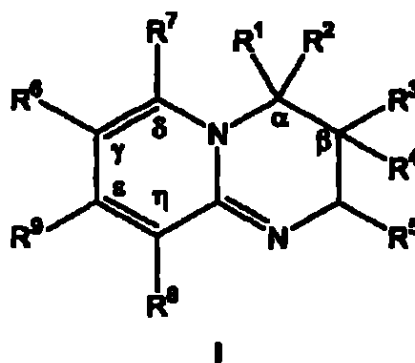
6-piridin-2-ilo-2-trifluorometil-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-pirido[1,2-a]quinazolina,

1,4-metano-5-piridin-2-ilo,-1,4a,5,12c-tetrahidro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]-12-fenantrenol,

1,4-metano-5-piridin-2-ilo-1,4a,5,12c-tetrahidro-4H-6,12b-diaza-benzo[c]-12-fenantreno,

6-piridin-2-ilo-7,10-metano-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-isoquino[1,2-a]quinazolina,

Un proceso para producir compuestos con la estructura general I, y sus sales farmacéuticamente aceptables,



en la cual

R¹ y R² son mutuamente independientes y representan H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no

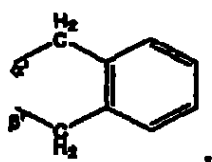
211

está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; en donde uno de los grupos R¹ y R² es H, y el otro de los grupos R¹ y R² no es H, con la condición de que si uno de R¹ y R² representa arilo, el otro de los grupos R¹ y R² representa H o alquilo C₁₋₁₂.

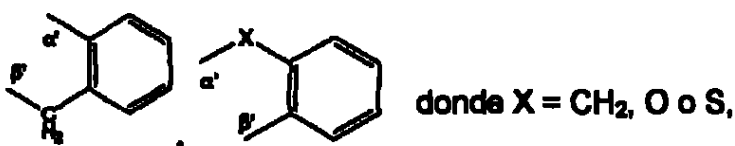
R³ y R⁴ son mutuamente independientes y representan H, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R³ y R⁴ es H, o bien

212

uno de los grupos R^1 o R^2 forma a W, junto con uno de R^3 o R^4 , donde W
representa $K'-CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-$
 CH_2-2' ; $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$; $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$; $K'-CH_2-$
5 $CH_2=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ;



10



15

con K' se enlaza con el átomo de carbono K del compuesto con la
fórmula general I, y el extremo de W marcado con $2'$ se enlaza con el
átomo de carbono beta del compuesto con la estructura general I; el
otro grupo de R^1 y R^2 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
20 mono o polisustituido; y el otro grupo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} ,
el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y
no está sustituido o está mono o polisustituido,

25

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no
saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el

cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²;

10

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, NH((alquilo C₁₋₈)arilo), N((alquilo C₁₋₈)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₈ o S(O)_p-alquilo C₁₋₈, donde el alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2; O-arilo o S(O)_q-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2; O(alquilo C₁₋₈)arilo) o S(O)_r-(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o

15

20

25

214

polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'-CHR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-L'$, el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 de la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I; y R^8 y R^9 se definen como arriba; o bien R^8 y R^9 forman juntos a T, el cual T representa $3'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}-CR^{22}-M'$ o $3'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-M'$; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 se definen como arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a U, el cual U representa $\eta'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-M'$; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o

polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

5

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

10

15

20

R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

25

R^{13} representa $C(=O)CH_3$, $C(=O)$ fenilo, $C(=O)O$ -t-butilo (t-BOC),

R^{14} representa H, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂, NH ((alquilo C_{1-6}).

5 $_6$)arilo), N ((alquilo C_{1-6})arilo)₂, alquilo C_{1-6} , donde el alquilo es lineal o
ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado
o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo,
el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo
10 C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o
no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el
arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C_{1-6} , el
cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no
está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C_{3-6} , el
15 cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o
está mono o polisustituido; o-arilo, el cual arilo no está sustituido o
está mono o polisustituido; u O-(alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6}
es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está
sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o
20 está mono o polisustituido;

R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son mutuamente independientes y representan H, F, Cl,
Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
25 polisustituido; o es CO_2H ; y

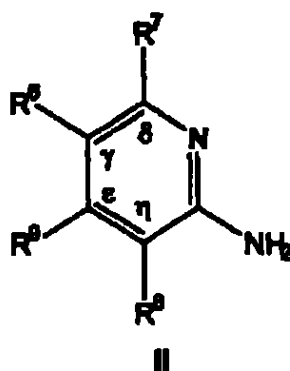
R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientes entre sí y representan H, F, Cl,
Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es

saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien CO₂H, y

R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien CO₂H.

caracterizado por que

se hacen reaccionar una heteroarilamina con la estructura general II,

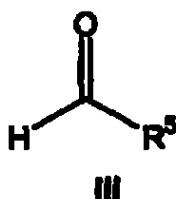


en la que R⁸ y R⁷ se definen como arriba, con la condición que si R⁸ y R⁷ forman a Q como se definió arriba, el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L de la heteroarilamina con la estructura general II; que R⁸ y R⁹ formen a T como se definió arriba, y el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 de la heteroarilamina con la estructura general II, y el extremo marcado con M' se enlaza con el átomo de carbono M de la heteroarilamina con la estructura general II; y que R⁸ y R⁹ formen a U como se definió arriba, cuyo extremo marcado con η' se enlaza con el

átomo de carbono η de la heteroarilamina con la estructura general II, y que el extremo de U marcado con η , y que el extremo de U marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M de la heteroarilamina con la estructura general II,

5

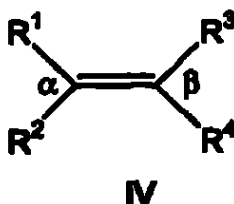
con un aldehído con la estructura general III en presencia de un ácido



10

en donde R^5 se define como arriba,

y una olefina con la estructura general IV



15

en la cual R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron arriba, siempre y cuando si uno de los grupos R^1 y R^2 forma a W junto con uno de los grupos R^3 y R^4 , el extremo de W marcado con K' se enlaza con el átomo de carbono K de la olefina con la estructura general IV, y el extremo de W marcado con 2' se enlaza al átomo de carbono 2 de la olefina con la estructura general IV.

20

- 7 Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la reacción de la heteroarilamina con la estructura general II con el aldehído con la estructura general III y la olefina con la estructura general IV se efectúa en un solo recipiente.

8 Un proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado por que el ácido es ácido trifluoroacético.

5 9 Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 6 a 8, caracterizado porque la reacción se efectúa en un solvente orgánico a una temperatura de 0 a 100 °C y un tiempo de reacción de 0.25 a 12 h.

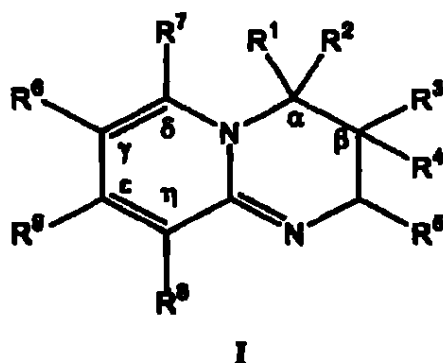
10 10 Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 6 a 9, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas entre 15 y 40 °C.

11 11 Un proceso de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 6 a 10, caracterizado porque el solvente orgánico es acetonitrilo.

15

12 12 Una biblioteca de sustancias que contenga al menos un compuesto con la estructura general I

20



en el cual

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} , alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de los grupos R^1 y R^2 es H, y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, con la condición de que si uno de R^1 o R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} .

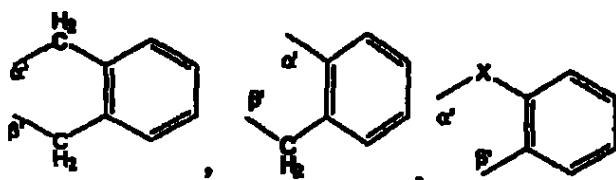
R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está sustituido una o más veces; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el

cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de los grupos R^3 y R^4 es H,

5

o bien uno de los grupos R^1 o R^2 , junto con uno de los grupos R^3 y R^4 forma a W, donde W representa $K'-(CH_2)_n-2'$, donde N = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; $K'-CH=CH-CH_2-2'$; $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH_2CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde n = 2, 3, 4, 5 o 6;

10



donde X =



y el extremo de W

15

marcado con K' se enlaza con el átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con $2'$ se enlaza con el átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro grupo de R^1 o R^2 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; y el otro residuo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

20

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es

saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₆ o S(O)_p-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2; O-arilo o S(O)_q-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2; O-(alquilo)arilo o S(O)_r-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂ el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido;

223

heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-L'$, donde el extremo de q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono del compuesto con la estructura general I; y R^9 y R^8 se definen como arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a T, el cual T representa $3'-CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-M'$ o $3'-N=CR^{20}-CR^{21}=NM'$, donde el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M' se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I; y R^7 y R^8 se definen como arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a U, el cual U representa $\eta'-CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-\eta'$, donde el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y el extremo de U marcado con M' se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el

cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o

polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^{13} representa $C(=O)CH_3$, $C(=O)$ fenilo, $C(=O)O$ -t-butilo (t-BOC),

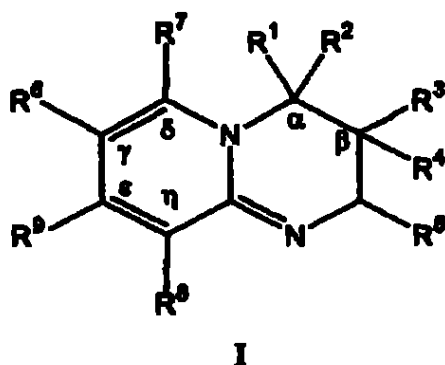
R^{14} representa H, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo $C_{1-6})_2$, NH ((alquilo C_{1-6})arilo), N ((alquilo C_{1-6})arilo) $_2$, alquilo C_{1-6} , donde el alquilo es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son mutuamente independientes y representan H, F, Cl,

Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o es CO₂H; y

- 5 R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien CO₂H.

- 10 13 Una preparación farmacéutica que contenga al menos un compuesto con la estructura general I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



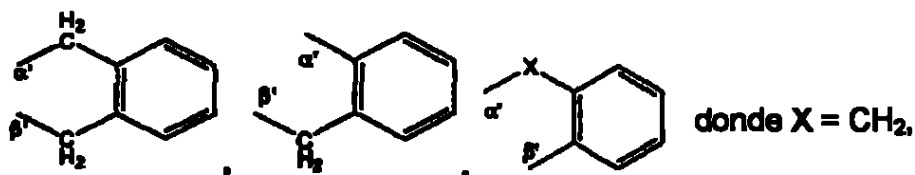
en el cual

- 15 R¹ y R² son independientes entre sí y representan H, OR¹⁰, SH, SR¹⁰, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y
- 20

- no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R¹ o R² es H y el otro grupo de R¹ y R² no es H, siempre y cuando si uno de R¹ y R² representa arilo, el otro grupo de R¹ y R² representa H o alquilo C₁₋₁₂,
- 10 R³ y R⁴ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R³ y R⁴ es H, o bien
- 25 uno de los grupos R¹ o R² forma W, junto con uno de los grupos R³ o R⁴, donde W representa K'-(CH₂)_n-2', donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; K'-CH=CH-CH₂-2', K'-CH=CH-CH₂-CH₂-2', K'-CH₂-CH=CH-CH₂-2', K'-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-2'}$, $\text{K-O-(CH}_2\text{)}_n\text{-2'}$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6,

5



10

con K se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con 2' se fija al átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo de R^1 y R^2 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el otro residuo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

15

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o

20

25

polisustituido; (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

5

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₆ o S(O)_p-alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o S(O)_q-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo C₁₋₆)arilo o S(O)_r-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a Q, el cual Q representa 3'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-L'; el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura

10

15

20

25

general I, y R^6 y R^9 son como se definieron arriba, o bien R^6 y R^7 forman juntos a T, donde T representa $3'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}M$. o $3'-N=CR^{20}-CR^{21}=NM$; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 son como se definen arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a U, donde U representa $\eta'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}M$; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-8})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC),

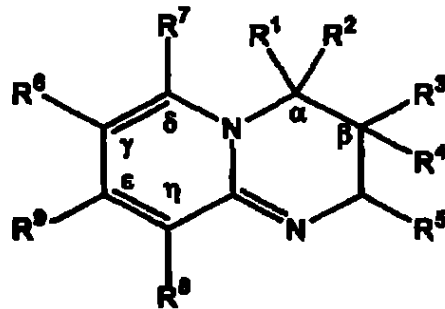
R¹⁴ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋

6)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado
o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo,
5 el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo
C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o
no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el
arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C₁₋₆, el
cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no
10 está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₆, el
cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o
está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o
está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆
es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está
15 sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o
está mono o polisustituido,

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I,
CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es
20 saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido; o CO₂H, y

R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I,
CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es
25 saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido; o CO₂H.

14. Uso de un compuesto con la estructura general I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



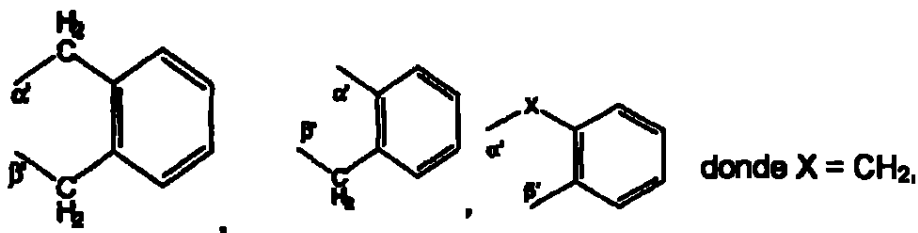
I

en el cual

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} , alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R^1 o R^2 es H y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, siempre y cuando si uno de R^1 y R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} ,

R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-8})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R^3 y R^4 es H, o bien

uno de los grupos R^1 o R^2 forma W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 , donde W representa $K'-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ,



235



y el extremo de W marcada

con K' se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula
general I, y el extremo de W marcado con 2' se fija al átomo de
carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo
de R¹ y R² es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y
es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido, y el otro residuo de R³ y R⁴ es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual
alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está
sustituido o está mono o polisustituido,

R⁵ representa alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y es
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no
saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el
cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo,
el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;
(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o
polisustituido; (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono
o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN,

5

10

15

20

25

NH₂, NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, NH((alquilo C₁₋₈)arilo), N((alquilo C₁₋₈)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₈ o S(O)_p-alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o S(O)_q-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo C₁₋₈)arilo o S(O)_r-(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a Q, el cual Q representa 3'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-L'; el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I, y R⁸ y R⁹ son como se definieron arriba, o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a T, donde T representa 3'-CR¹⁹=CR²⁰-CR²¹=CR²²-M. o 3'-N=CR²⁰-CR²¹=N-M; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R⁷ y R⁸ son como se

definen arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a U, donde U representa $\eta'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}M$; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-8})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^{11} representa NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, $NH((\text{alquilo } C_{1-8})\text{arilo})$, $N((\text{alquilo } C_{1-8})\text{arilo})_2$, alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo,

el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

5

10

R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

15

R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC),

20

R¹⁴ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o

25

~~239~~
239

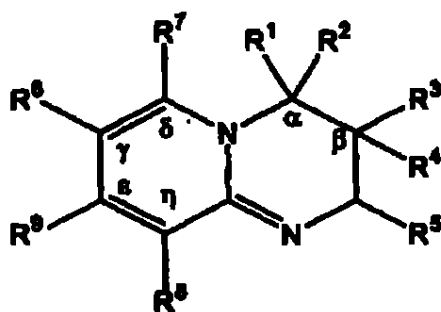
no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H, y

R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H,

para la producción de una preparación farmacéutica para el tratamiento del dolor.

25 15 Empleo de un compuesto con la estructura general I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



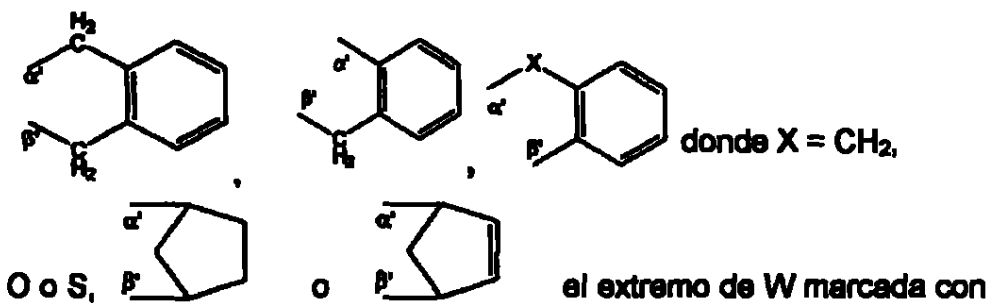
en el cual

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} , alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R^1 o R^2 es H y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, siempre y cuando si uno de R^1 y R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} ,

R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual

cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual
 5 alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no
 10 está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R³ y R⁴ es H, o bien

uno de los grupos R¹ o R² forma W, junto con uno de los grupos R³ o R⁴,
 donde W representa K'-(CH₂)_n-2', donde n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; K'-
 15 CH=CH-CH₂-2', K'-CH=CH-CH₂-CH₂-2', K'-CH₂-CH=CH-CH₂-2', K'-CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-2', K'-O-(CH₂)_n-2', donde n = 2, 3, 4, 5 o 6,



K' se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general
 25 I, y el extremo de W marcado con 2' se fija al átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo de R¹ y R² es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o

252
242

no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el otro residuo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

5

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; $C(=O)R^{11}$, CO_2H o CO_2R^{12} ,

10

15

20

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $NH((\text{alquilo } C_{1-6})\text{arilo})$, $N((\text{alquilo } C_{1-6})\text{arilo})_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, O-alquilo C_{1-6} o $S(O)_p$ -alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o $S(O)_q$ -arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo $C_{1-6})$ arilo o $S(O)_r$ -(alquilo $C_{1-6})$ arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o

25

no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO_2H , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF_3 , cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'\text{-CR}^{15}=\text{CR}^{16}\text{-CR}^{17}=\text{CR}^{18}\text{-L}'$; el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^9 son como se definieron arriba, o bien R^6 y R^7 forman juntos a T, donde T representa $3'\text{-CR}^{19}=\text{CR}^{20}\text{-CR}^{21}=\text{CR}^{22}\text{-M}$. o $3'\text{-N}=\text{CR}^{20}\text{-CR}^{21}=\text{N-M}$; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 son como se definen arriba, o bien R^6 y R^9 forman juntos a U, donde U representa $\eta'\text{-CR}^{19}=\text{CR}^{20}\text{-CR}^{21}=\text{CR}^{22}\text{-M}$; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba,

R¹⁰ representa alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, NH((alquilo C₁₋₈)arilo), N((alquilo C₁₋₈)arilo)₂, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está

mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^{12} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R^{13} representa $C(=O)CH_3$, $C(=O)$ fenilo, $C(=O)O$ -t-butilo (t-BOC),

R^{14} representa H, NH_2 , NH (alquilo C_{1-6}), N (alquilo C_{1-6})₂, NH ((alquilo C_{1-6})arilo), N ((alquilo C_{1-6})arilo)₂, alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6}

249

246

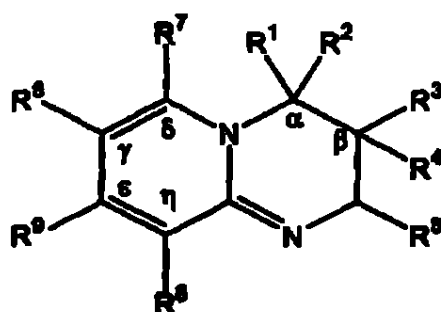
es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

5 R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO_2H , y

10 R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-6} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO_2H ,

15 para fabricar una preparación farmacéutica para el tratamiento de incontinencia urinaria, prurito, tinnitus y/o diarrea.

16 Una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto con la estructura general I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



I

20

en la cual

258
247

R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} , alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R^1 o R^2 es H y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, siempre y cuando si uno de R^1 y R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} ,

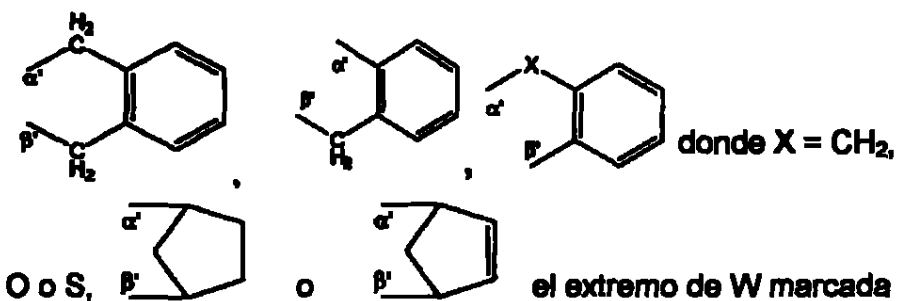
R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el

cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R^3 y R^4 es H, o bien

5

uno de los grupos R^1 o R^2 forma W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 , donde W representa $K'-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o

10



con K' se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con $2'$ se fija al átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo de R^1 y R^2 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el otro residuo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

20

25

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es

239

249

5 saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no
saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el
cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo,
10 el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;
(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o
polisustituido; (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o
15 ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono
o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN,
15 NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo),
N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₆ o S(O)_p-
alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no
saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1
o 2, O-arilo o S(O)_q-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono
o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo C₁₋₆)arilo o S(O)_r-(alquilo
20 C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o
no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es
0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es
25 saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7

miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-L'$; el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I, y R^8 y R^9 son como se definieron arriba, o bien R^6 y R^7 forman juntos a T, donde T representa $3'-CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-M$. o $3'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-M$; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 son como se definen arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a U, donde U representa $\eta'-CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-M$; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R^6 y R^7 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo,

el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;
(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y es
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o
5 polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono
o polisustituido,

10 R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo),
N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado
o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo,
15 el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido;
heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o
polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o
20 polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o
ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o
polisustituido,

25 R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es
saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no

254
252

saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

5

R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC),

R¹⁴ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

10

15

20

25

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es

253

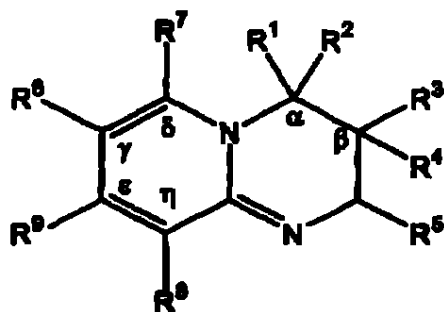
253

saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO_2H , y

R^{10} , R^{20} , R^{21} y R^{22} son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO_2H ,

junto con al menos una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Un proceso para el tratamiento del dolor en los mamíferos y/o los humanos, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto con la fórmula general I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



I

en la cual

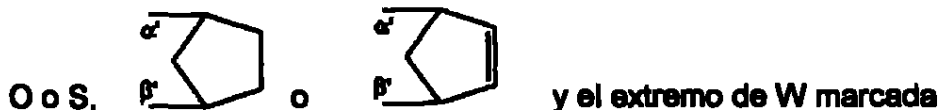
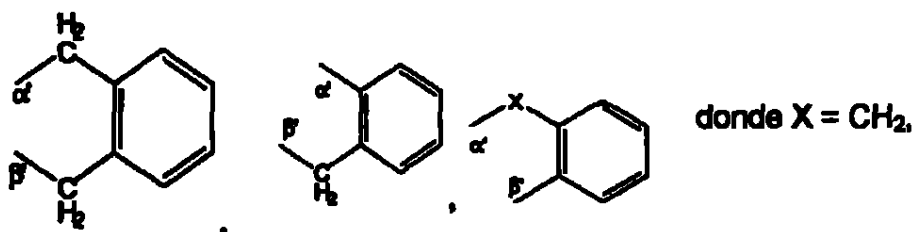
R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} , alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está

254

5 sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo
no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₈)arilo, el
cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y
no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está
10 sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el
cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y
no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no
está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R¹ o R² es
H y el otro grupo de R¹ y R² no es H, siempre y cuando si uno de R¹
15 y R² representa arilo, el otro grupo de R¹ y R² representa H o alquilo
C₁₋₁₂.

R³ y R⁴ son independientes entre sí y representan H, alquilo C₁₋₁₂, el cual
alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no
15 está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual
cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está
mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está
mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está
sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual
20 alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no
está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está
sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)heteroarilo, el
cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y
no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no
25 está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de
R³ y R⁴ es H, o bien

uno de los grupos R^1 o R^2 forma W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 ,
 donde W representa $K'-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o 6 ,



con K' se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula
 general I, y el extremo de W marcado con $2'$ se fija al átomo de
 carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo
 de R^1 y R^2 es H o alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y
 es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
 polisustituido, y el otro residuo de R^3 y R^4 es H o alquilo C_{1-12} , el cual
 alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está
 sustituido o está mono o polisustituido,

R^5 representa alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es
 saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o
 polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no
 saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el
 cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo,
 el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido;

(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, NHR¹³, NO₂, OH, SH, O-alquilo C₁₋₆ o S(O)_p-alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o S(O)_q-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo C₁₋₆)arilo o S(O)_r-(alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO₂H, C(=O)R¹⁴, alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF₃, cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R⁶ y R⁷ forman juntos a Q, el cual Q representa 3'-CR¹⁵=CR¹⁶-CR¹⁷=CR¹⁸-L'; el extremo de Q

257

marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I, y R^8 y R^9 son como se definieron arriba, o bien R^8 y R^7 forman juntos a T, donde T representa $3'-CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}M$. o $3'-N=CR^{20}-CR^{21}=NM$; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R^7 y R^8 son como se definen arriba, o bien R^8 y R^9 forman juntos a U, donde U representa $\eta'-CR^{18}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}M$; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R^8 y R^7 se definen como arriba,

R^{10} representa alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-8})arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-8})heteroarilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o

ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

- 5 **R¹¹** representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,
- 10
- 15
- 20 **R¹²** representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₆, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,
- 25

R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC),

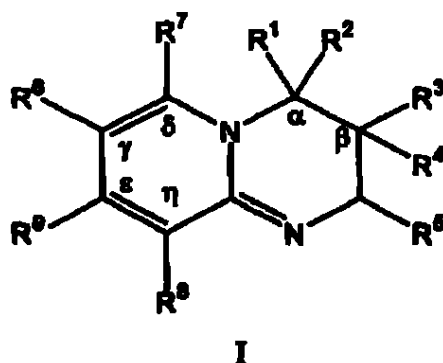
R¹⁴ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₈), N(alquilo C₁₋₈)₂, NH((alquilo C₁₋₈)arilo), N((alquilo C₁₋₈)arilo)₂, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H, y

R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es

saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H.

18 Un proceso para el tratamiento de la incontinencia urinaria, prurito, tinnitus y/o diarrea en un mamífero o en los humanos, caracterizado porque se les administra una cantidad terapéuticamente activa con la fórmula general I, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

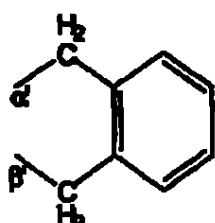


en donde

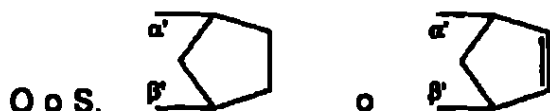
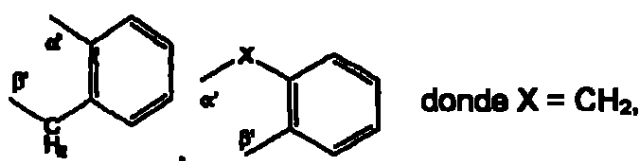
10 R^1 y R^2 son independientes entre sí y representan H, OR^{10} , SH, SR^{10} ,
alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no
saturado, y no está sustituido o es mono o polisustituido; cicloalquilo
 C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está
sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está
15 sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo
no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C_{1-6})arilo, el
cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y
no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está
sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el
20 cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y
no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no
está sustituido o está mono o polisustituido; donde uno de R^1 o R^2 es

H y el otro grupo de R^1 y R^2 no es H, siempre y cuando si uno de R^1 y R^2 representa arilo, el otro grupo de R^1 y R^2 representa H o alquilo C_{1-12} ,

- 5 R^3 y R^4 son independientes entre sí y representan H, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo C_{1-12} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C_{3-6} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está
- 10 mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, (alquilo C_{1-6})arilo, el cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C_{1-6})heteroarilo, el
- 15 cual alquilo C_{1-6} es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido, donde al menos uno de R^3 y R^4 es H, o bien
- 20 uno de los grupos R^1 o R^2 forma W, junto con uno de los grupos R^3 o R^4 , donde W representa $K'-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$ o 10 ; $K'-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH=CH-CH_2-2'$, $K'-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-2'$, $K'-O-(CH_2)_n-2'$, donde $n = 2, 3, 4, 5$ o
- 25 6,



264
262



5

O o S,

y el extremo de W

marcada con K' se fija al átomo de carbono K del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de W marcado con 2' se fija al átomo de carbono 2 del compuesto con la estructura general I; el otro residuo de R¹ y R² es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el otro residuo de R³ y R⁴ es H o alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido,

10

15

R⁵ representa alquilo C₁₋₁₂, el cual alquilo C₁₋₁₂ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; C(=O)R¹¹, CO₂H o CO₂R¹²,

20

25

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-8})$, $N(\text{alquilo } C_{1-8})_2$, $NH((\text{alquilo } C_{1-8})\text{arilo})$, $N((\text{alquilo } C_{1-8})\text{arilo})_2$, NHR^{13} , NO_2 , OH, SH, O-alquilo C_{1-8} o $S(O)_p$ -alquilo C_{1-8} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y p es 0, 1 o 2, O-arilo o $S(O)_q$ -arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido, y q es 0, 1 o 2, O-(alquilo $C_{1-8})$ arilo o $S(O)_r$ -(alquilo $C_{1-8})$ arilo, el cual alquilo C_{1-8} es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y r es 0, 1 o 2; CO_2H , $C(=O)R^{14}$, alquilo C_{1-12} , el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; CF_3 , cicloalquilo C_{3-8} , el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; heterociclilo, el cual heterociclilo tiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o bien R^6 y R^7 forman juntos a Q, el cual Q representa $3'-CR^{15}=CR^{16}-CR^{17}=CR^{18}-L'$; el extremo de Q marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el extremo de Q marcado con L' se enlaza con el átomo de carbono L del compuesto con la estructura general I, y R^8 y R^9 son como se definieron arriba, o bien R^8 y R^7 forman juntos a T, donde T representa $3'-CR^{19}=CR^{20}-CR^{21}=CR^{22}-M$. o $3'-N=CR^{20}-CR^{21}=N-M$; el extremo de T marcado con 3' se enlaza con el átomo de carbono 3 del compuesto con la estructura general I, y el

extremo de T marcado con M se enlaza con el átomo de carbono M del compuesto con la estructura general I, y R⁷ y R⁸ son como se definen arriba, o bien R⁸ y R⁹ forman juntos a U, donde U representa η' -CR¹⁸=CR²⁰-CR²¹=CR²²-M; el extremo de U marcado con η' se enlaza con el átomo de carbono η del compuesto con la fórmula general I, y el extremo de U marcado con M se fija al átomo de carbono η del compuesto con la estructura general I, y R⁸ y R⁷ se definen como arriba,

5

10

R¹⁰ representa alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

15

20

25

R¹¹ representa NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está

269
265

mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; heteroarilo, el cual heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₆)heteroarilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido y el heteroarilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹² representa alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; (alquilo C₁₋₆)arilo, el cual alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido, o está mono o polisustituido y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

R¹³ representa C(=O)CH₃, C(=O)fenilo, C(=O)O-t-butilo (t-BOC),

R¹⁴ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, NH((alquilo C₁₋₆)arilo), N((alquilo C₁₋₆)arilo)₂, alquilo C₁₋₆, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo es saturado o no saturado y no está sustituido o está mono o polisustituido; arilo,

2558
256

5 el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; o (alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; O-alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-cicloalquilo C₃₋₈, el cual cicloalquilo está saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; O-arilo, el cual arilo no está sustituido o está mono o polisustituido; u O-(alquilo C₁₋₈)arilo, el cual alquilo C₁₋₈ es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido, y el arilo no está sustituido o está mono o polisustituido,

10

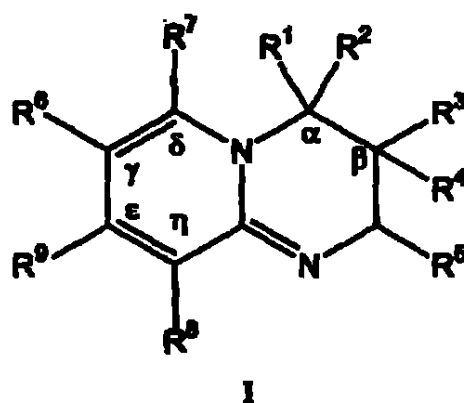
15 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H, y

20 R¹⁹, R²⁰, R²¹ y R²² son independientes entre sí y representan H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo C₁₋₈, el cual alquilo es lineal o ramificado, y es saturado o no saturado, y no está sustituido o está mono o polisustituido; o CO₂H.

Resumen

La solicitud se relaciona con 3,4-dihidropirido[1,2-a]pirimidinas con la estructura

5 general I



con procesos para producirlas, con bibliotecas de sustancias que las contienen,
10 con preparaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, con el uso de
estos compuestos para producir preparaciones farmacéuticas para el tratamiento
del dolor, incontinencia urinaria, prurito, tinnitus y/o diarrea, y con composiciones
farmacéuticas que contienen estos compuestos.

**ASSIGNMENT****CESION**

The undersigned

1. **Dr. Matthias GERLACH**
2. **Utz-Peter JAGUSCH**
3. **Dr. Corinna SUNDERMANN**
(Geb. Maul)

El abajo firmado(s)

Domiciled in

see enclosed

Domiciliado(s) en

State(s) under oath to be sole and true
inventor(s) of

Declara bajo juramento ser
único(s) y verdadero(s) inventor(es) de

**Substituted 3.4-dihydro-
pyrido[1.2a]pyrimidines**
(Priority: DE 100 50 662.3
of 13 October 2000)

Declara así mismo que cede y
transfiere, sin limitación, a favor de la
sociedad

State as well, that assign, without
reservations or limitations, in favor of

Grünenthal GmbH

Domiciliada en

Domiciled in

Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen

Todos los derechos inherentes a dicha
invención y que la citada sociedad
queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en
la República de

All rights inherent to said invention
and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply,
in its name, for the corresponding
patent in the Republic of

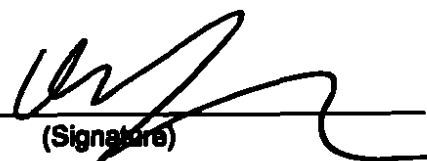
COLOMBIA

COLOMBIA

G 2929-CO

221
269

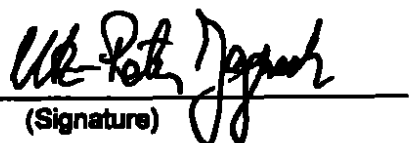
1. Dr. Matthias GERLACH
Pfarrgasse 1
D-63636 Brachtal
Federal Republic of Germany

13.2.03 
(Signature)

2. SUNDERMANN, Corinna (geb. Maul)
Oppenhoffallee 83 - 85
D-52086 Aachen
Federal Republic of Germany

22.1.03 
(Signature)

3. JAGUSCH, Utz-Peter
Bismarkstr. 161
D-52086 Aachen
Federal Republic of Germany

22.01.03 
(Signature)

270

Urkundenrolle Nummer 101 für 2003

Die vorstehenden, vor mir gefertigten Unterschriften der mir von Person bekannten

1. **Frau Dr. Corinna Sundermann geborene Maul,**
geboren am 3. April 1970,
wohnhaft Oppenhoffallee 83-85 in 52070 Aachen
2. **Herrn Utz-Peter Jagusch,**
geboren am 21. Juni 1967,
wohnhaft Bismarckstraße 161 in 52066 Aachen,

beglaubige ich hiermit.

Aachen, den 22. Januar 2003




Notar

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Herrn Notar Schneider

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Aachen

4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Notars

Bestätigt

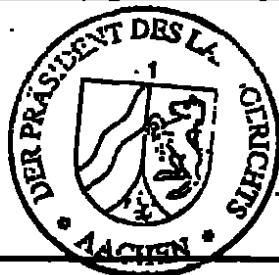
5. in Aachen

6. am 23. Januar 2003

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Aachen

8. unter Nr. 91 aE - 9.381-9.383

9. Stempel



10. Unterschrift:

fr bes
(Gerber)

229
232

Nr. 47 der Urkundenrolle für 2003

Dass

Herr Dr. Matthias Gerlach, geboren am 29. Januar 1966,
wohnhaft Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal-Schlierbach

-ausgewiesen durch Vorlage seines amtlichen, gültigen mit Lichtbild
versehenen Personalausweises-

vorstehende Unterschrift eigenhändig vor mir vollzogen hat, beglau-
bige ich hiermit.

Gelnhausen, den 13. Februar 2003


Dr. Hamm
Notar

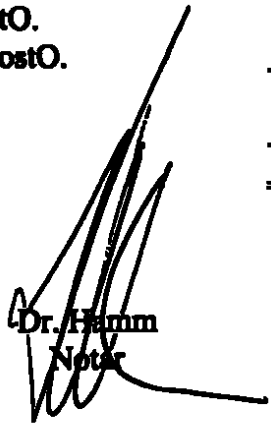
Kostenberechnung

Geschäftswert: 3.000,00 Euro
Gebühr §§ 141, 32, 45 I KostO.
Postgebühren §§ 137, 152 KostO.

16 % MwSt

10,00 Euro
3,00 Euro
13,00 Euro
2,08 Euro
15,08 Euro




Dr. Hamm
Notar

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

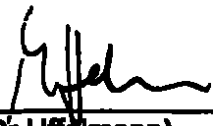
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. Ist unterschrieben von Dr. Wolfgang Hamm, Gelnhausen
3. In Ihrer oder seiner Eigenschaft als Notar
4. Sie ist versehen mit dem Dienststempel und dem Dienstsiegel des Notars Dr. Wolfgang Hamm, Gelnhausen

Bestätigt

5. In Hanau
6. am 18. Februar 2003
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Hanau
8. unter Nr. 84/03
9. Siegel/Stempel

10. Unterschrift
in Vertretung




(Dr. Uffmann)

Kostenrechnung:

Gebühr gemäß Nr. 4 des Gebührenverzeichnisses
des Hessischen Justizkostengesetzes =

10,00 €

Traducción oficial del idioma alemán no.: 34-9

Hoja 1:

Arriba: hay un sello redondo del Juzgado de Primera Instancia de Aachen

Hoja 3:

Registro de documentos no. 101 para 2003

Por medio de la presente autentico las firmas anteriores trazadas ante mí por las siguientes personas a quienes conozco personalmente

1. **señora Dr. Corinna Sundermann con apellido al nacer Maul,**
nacida el 3 de abril de 1970,
domiciliada en Oppenhoffallee 83-85 en 52070 Aachen
2. **señor Utz-Peter Jagusch**
nacido el 21 de junio de 1967,
domiciliado en Bismarckstraße 161 en 52066 Aachen

Aachen, el 22 de enero de 2003

(firmado) notario, hay un sello seco del notario Johannes Schneider en Aachen.

Hoja 4:

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

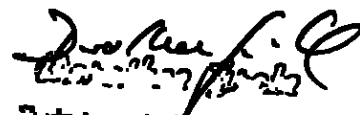
Este documento público

2. ha sido firmado por el notario Schneider
3. en su calidad de notario en Aachen
4. está provisto con el sello del notario

Confirmado

5. en Aachen

6. el 23 de enero de 2003


Notario Johannes Schneider
Aachen
1720

2275

7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia en Aachen

8. bajo el no. 91 aE – 9.381-9.383

9. Sello: 10. Firma

Hay un sello redondo del Juzgado de (firmado) Gerber de Primera Instancia de Aachen.

En el reverso: hay un sello redondo del Juzgado de Primera Instancia de Aachen.

Hoja 5:

No. 47 del registro de documentos para 2003

Por medio de la presente certifico que el

señor Dr. Matthias Gerlach, nacido el 29 de enero de 1966,

domiciliado en Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal-Schlierbach

-Identificado por la presentación de su cédula de ciudadanía vigente provista con una foto –

trazó la firma anterior en su propio puño y letra ante mí.

Geinhausen, el 13 de febrero de 2003.

(firmado) Dr. Hamm, notario, hay un sello seco del notario, Dr. Jur. Wolfgang Hamm en Geinhausen.

Cálculo de costos

Valor del negocio: Euro 3.000,00

Derechos §§ 141, 32 45 i KostO Euro 10,00

Derechos de correo §§ 137, 152 KostO Euro 3,00

Euro 13,00

16 % de IVA Euro 2,08

Euro 15,08

433124
Dr. Hamm
Notario
Geinhausen

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL FERN
DE FÖRSTZACHUNG
UND FORSTWIRTSCHAFT

Dr. Hamm
Notario
Geinhausen

(firmado) Dr. Hamm, notario, hay un sello redondo del notario Dr. Jur. Wolfgang Hamm en Gelnhausen.

Hoja 6:

Apostilla

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. ha sido firmado por Dr. Wolfgang Hamm, Gelnhausen

3. en su calidad de notario

4. está provisto con el sello oficial y el timbre oficial del notario Dr. Wolfgang Hamm, Gelnhausen

Confirmado

5. en Hanau

6. el 18 de febrero de 2003

7. por el Presidente del Juzgado de Primera Instancia en Hanau

8. bajo el no. 84/03

9. Timbre/sello:

10. Firma

Hay un sello redondo del Juzgado de (firmado) Dr. Uffelmann de Primera Instancia de Hanau.

Cálculo de costos:

Derechos según el no. 4 de la lista de derechos de la ley de costos judiciales de Hessen = €10,00

Es traducción fiel y completa del original

MINISTERIO DE JUSTICIA
433125
Dorothee Grote
LAS FIRMAS DE LOS NOTARIOS
NO SE RECONOCEN EN EL
REINO DE ESPAÑA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2003 FEB 11 A 12 30
Dorothee Grote
... JAFE DE COTAC. D.L.

Dorothee Grote

Dorothee Grote, traductora y intérprete oficial

Resolución no. 2501 del Ministerio de Justicia 1994

(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
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30933 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04, A61P 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11700

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. Oktober 2001 (10.10.2001)

(25) Erreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 662.3 13. Oktober 2000 (13.10.2000) DE(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERLACH, Matthias [DE/DE]; Pfarrgasse 1, 63636 Brachtal (DE). MAUL, Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). JAGUSCH, Uta-Peter [DE/DE]; Bismarckstr. 161, 52066 Aachen (DE).

Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: SUBSTITUTED 3,4-DIHYDRO-PYRIDO[1,2-A]PYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 3,4-DIHYDRO-PYRIDO[1,2-A]PYRIMIDINE

(57) Abstract: The invention relates to substituted 3,4-dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidine of general structure (I), to a method for the production thereof, substance libraries containing said compounds, medicaments which contain said compounds, the use of said compounds in the production of medicaments for treating pain, urinary incontinence, pruritus, tinnitus aurium and/or diarrhoea, and pharmaceutical preparations containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft substituierte 3,4-Dihydro-pyrido[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Struktur (I), Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Substanzbibliotheken, Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz, Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

WO 02/30933 A1

288
278

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts G 2929-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11700	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/10/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/10/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D487/04		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al.		

1. Dieser Internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 26/04/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.12.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523855 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485	Bevollmächtigter Bediensteter Schmid, A Tel. Nr. +49 89 2399 8591 

281
279

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11700

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-57 ursprüngliche Fassung

Patentanaprüche, Nr.:

1-18 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

282
280

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen · PCT/EP01/11700

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte Internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 17,18.

Begründung:

- ☐ Die gesamte Internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11700

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-11,13-18
	Nein: Ansprüche	12
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-18
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-16
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- 1) Die Ansprüche 17 und 18 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 1) Der Stand der Technik offenbart Verbindungen, die der Anmelderin bekannt sind (siehe D1-D3 gemäß Recherchenbericht), da sie im Anspruch 1 mit Hilfe eines Disclaimers ausgeschlossen hat. Infolgedessen ist der Gegenstand des Anspruchs 1-5 sowie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, Zusammensetzungen, enthaltend diese sowie ihre Verwendung neu im Sinne von Artikel 33(2) PCT.
- 2) Anspruch 12 bezieht sich auf eine Substanzbibliothek, deren Schutzzumfang über den des Anspruchs 1 hinausgeht, da er keine Disclaimer enthält.

Infolgedessen sind die Verbindungen, welche in D1-D3 offenbart sind (siehe auch vorliegende Seite 8, Zeile 19 bis Seite 9, Zeile 5) neuheitsschädlich für diesen Anspruch im Sinne von Artikel 33(2) PCT.

- 3) Eine Anwendung, wie in der Anmeldung beschrieben, ist im oben zitierten Stand der Technik weder offenbart noch in irgendeiner Weise nahegelegt. Da die beanspruchten Verbindungen anscheinend eine analgetische Wirkung (siehe vorliegende Seite 41, Zeilen 22, 23) aufweisen sowie für weitere Indikationen geeignet scheinen (siehe vorliegende Seite 41, Zeilen 25-28) könnte eine

erfinderische Tätigkeit im Prinzip vorliegen. Da die Anmelderin jedoch in der Anmeldung keinerlei Versuchsergebnisse vorzuweisen hat, kann eine erfinderische Tätigkeit der Ansprüche 1-11 und 13-18 sowie neuer Teile des Anspruchs 12 im Sinne von Artikel 33(3) PCT nicht anerkannt werden.

- 4) Der Schutzzumfang des Anspruchs 1 umfasst eine ungeheure Anzahl von Verbindungen der Wirkung. Es muss auf Grund des unüberschaubaren Umfangs des Substitutionsmusters davon ausgegangen werden, dass eine erhebliche Anzahl der beanspruchten Verbindungen die gestellte Aufgabe nicht erfüllen. Infolgedessen könnte eine erfinderische Tätigkeit sicherlich nicht für den gesamten Schutzzumfang anerkannt werden.
- 5) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 17 und 18 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts G 2929-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11700	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 10/10/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/10/2000
Anmelder GRUNENTHAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/04 A61P29/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

EPO-Internal, PAJ, WPI 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	M. A. ABDEL-RAHMAN: "Invers electron demand diels-alder reactions of 2-(arylmethyleneamin)-pyridines with enamines and styrenes. Synthesis of pyrimidine derivatives"	12
A	REVUE ROUMAINE DE CHIMIE, Bd. 40, 1995, Seiten 535-540, XP002188368 compounds 13-16 compounds 5-16	1-11, 13-18
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

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

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

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

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2002

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

18/02/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmid, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	L.S. POVAROV: "reaction of pyridylimines of aromatic aldehydes with unsaturated ethers" CHEM. HETEROCYCL. COMP., Bd. 15, 1979, Seite 1369 XP002188369	12
A	compounds IIa, IIb compounds II, IV	1-11, 13-18
X	ALAN. R. KATHRITZKY, GUOFANG QIU, BAOZHEN YANG: "A novel facile method for thge synthesis of 3,4-dihydro-2H-pyrido'1,2-a!pyrimidinium salts" SYNTHESIS, Bd. 5 , 1998, Seiten 704-706, XP002188370	12
A	compounds 5b, 5d, 6b compounds 5a-d, 6a-g	1-11, 13-18

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 17 und 18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

290
288

SUPERINTENDENCIA Y CORRECCION
Radicalizado: 93.3.035 (C. 2000)
Fecha (C. 2000): 2000-04-11 10:10:00
Trámite: 011 PAT-PA-ENT 37: FASE INCI 411 FASE INCI
Dependencia: 2020 DIVISION DE LEYES OPERACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: *Andrea Rosset*

Fecha:



293
289

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Apoderado
GRÜNENTHAL GmbH

Oficio N° 09079

ASUNTO:	Radicación N°	03-31095
	Solicitud internacional	PCT/EP01/11700
	Fecha inicio fase nacional	13/05/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 24 OCT. 2003.

202047

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia