

(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
24. Juli 2008 (24.07.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/086949 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 31/351 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

KADEREIT, Dieter [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
URMANN, Matthias [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/000029

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Januar 2008 (04.01.2008)

(74) **Anwalt: THEN, Johann**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 002 260.5 16. Januar 2007 (16.01.2007) DE

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

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

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): BRUMMERHOP,
Harm** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main (DE). **STENGELIN, Siegfried**
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; c/o
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE). **KILP, Susanne** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
HERLING, Andreas [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
KLABUNDE, Thomas [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

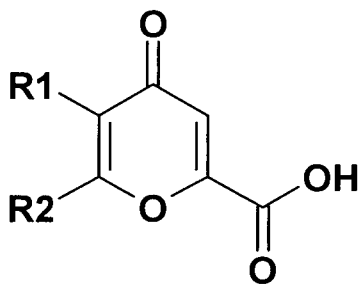
(84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) **Title:** USE OF SUBSTITUTED PYRANONE ACID DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

(54) **Bezeichnung:** VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN PYRANONSÄUREDÉRIVATEN ZUR BEHANDLUNG DES METABOLISCHEN SYNDROMS



I

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of substituted pyranone acid derivatives and their physiologically acceptable salts for producing medicaments for the treatment of metabolic syndrome. The invention also relates to the use of compounds of formula (I), in which the radicals are defined as cited in the description, and their physiologically acceptable salts for producing a medicament for the treatment of metabolic syndrome.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Pyranonsäurederivaten sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung des Metabolischen Syndroms. Es wird die Verwendung der Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms beschrieben.

WO 2008/086949 A1

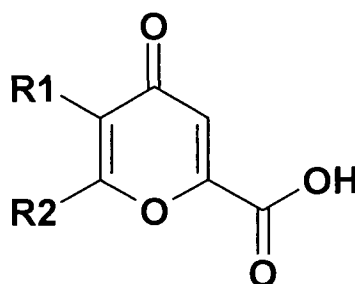
VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN PYRANONSÄUREDERIVATEN ZUR BEHANDLUNG DES METABOLISCHEN SYNDROMS

Die Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Pyranonsäurederivaten sowie derer
5 physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung des
Metabolischen Syndroms.

In US 6,552,073 sind strukturähnliche Pyranonsäurederivaten beschrieben, die eine
antiproliferative Wirkung zeigen.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die zur
Behandlung des Metabolischen Syndroms verwendet werden können und die insbesondere eine
therapeutisch verwertbare lipidsenkende Wirkung entfalten. Weiter bevorzugt sollten sie zur
Behandlung der Diabetischen Dislipidämie geeignet sein. Weiter bevorzugt sollte eine Senkung
der freien Fettsäuren (FFA), von Glycerol und der Triglyceride im Plasma erreicht werden.

15 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



I

20 worin bedeuten

25 R1 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-
Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₃-
C₂₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkynyl, Aryl, Heterozyklus, wobei in

den (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Aryl- und Heterozyklylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

- 5 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny-, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;
 PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-
 10 P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-
 15 (Heterozyklyl)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl,
 20 NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl,
 25 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
- 30

N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 5 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
 wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-
 fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅,
 10 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-
 Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₃-
 15 C₂₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkynyl, Aryl, Heterozyklus, wobei in
 den (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -
 CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-,
 Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklylreste ein oder mehrfach substituiert sein
 können mit

20 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-
 C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-
 (C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;
 PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-
 25 P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-
 Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,
 SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-
 NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-
 30 Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-
 (Heterozyklyl)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder

Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl,
 NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-
 5 Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-
 Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
 (C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
 Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl,
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-
 10 Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-
 Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
 CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-
 Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
 N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-
 15 Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 20 N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
 wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-
 fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-
 25 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅,
 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

oder R1 und R2 bilden gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Aryl-, Cycloalkyl- oder

Heterozyklyl-Ring, wobei der Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring

30 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH,
 COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂ und wobei der Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-

Ring mit einem weiteren Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring anneliert sein kann;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

5

Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- 10 R1 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, Aryl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit
- 15 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;
- 20 PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder
- 25 Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 30 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl,

N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-
 Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-
 Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
 CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-
 Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
 N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
 wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-
 fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅,
 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R2 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, wobei in den
 (C₁-C₈)-Alkyl, oder (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder –
 CH- Gruppen durch –O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Cycloalkyl und
 Alkenylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-
 C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-
 (C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;
 PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-
 P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-
 Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,

$\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl)}_2$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-(Heterozyklyl)}_2$ wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Arylrest oder

5 Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , SF_5 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;

$\text{C(NH)(NH}_2\text{)}$, NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)}_2$, $\text{NH(C}_1\text{-C}_7\text{)-Acyl}$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{NH-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH-CO-Aryl , $\text{NH-CO-Heterozyklyl}$, NH-COO-Aryl , $\text{NH-COO-Heterozyklyl}$, $\text{NH-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH-CO-NH-Aryl , $\text{NH-CO-NH-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-COO-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-NH-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)}_2$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-N(Aryl)}_2$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)}_2$, $\text{N(Aryl)-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, N(Aryl)-CO-Aryl , $\text{N(Heterozyklyl)-CO-Aryl}$, N(Aryl)-COO-Aryl , $\text{N(Heterozyklyl)-COO-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)}_2$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)}_2$, $\text{N(Aryl)-CO-N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-Aryl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl]-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N(Aryl)}_2$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)}_2$, Aryl , $\text{O-(CH}_2\text{)}_n\text{-Aryl}$, $\text{O-(CH}_2\text{)}_n\text{-Heterozyklyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)}_2$, SF_5 , $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, CONH_2 ;

30

oder R1 und R2 bilden gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring, wobei der Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, Aryl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit =O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1 H, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

=O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

10 Weiter bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach substituiert sein können

15 mit

=O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

25

Weiter bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1 (C₂-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert ist;

30 R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

Weiter bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, Aryl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -
5 O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

F, =O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-
10 Alkyl, CONH₂;

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl;

15 sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms.

Weiterhin bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1 H, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O-
20 ersetzt sein können und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

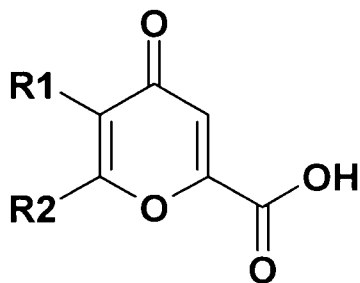
F, =O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-
25 Alkyl, CONH₂;

R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms.

Die Erfindung betrifft weiterhin neue Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

5



I

worin bedeuten

10

R1 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

15

R2 H;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

25

R2 H;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

5 R1 (C₂-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R2 H;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

10

Banz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

15 R1 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten
ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können
und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sind;

R2 H;

20 sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

Weiter ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25 R1 (C₂-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert ist;

R2 H;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

30

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich (C₂-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann, ist.

5 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich (C₂-C₈)-Alkyl ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich O-(C₂-C₈)-Alkyl ist, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann.

10 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich (C₂-C₄)-Alkenyl ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich (C₂-C₄)-Alkenyl-Phenyl ist, wobei der Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, (C₁-C₆)Alkyl oder O(C₁-C₆)Alkyl substituiert sein kann.

15 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich O-Benzyl ist, wobei der Benzylrest mit F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, (C₁-C₆)Alkyl oder O(C₁-C₆)Alkyl substituiert sein kann.

20 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich O-Phenyl ist, wobei der Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, (C₁-C₆)Alkyl oder O(C₁-C₆)Alkyl substituiert sein kann.

25 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R1 gleich Phenyl ist, wobei der Phenylrest mit F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, (C₁-C₆)Alkyl oder O(C₁-C₆)Alkyl substituiert sein kann.

30 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R2 gleich H ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R₂ gleich (C₁-C₈)-Alkyl ist.

5 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin R₂ gleich (C₂-C₄)-Alkenyl ist.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

10

Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

15 Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung der Verbindung der Formel I, worin R₁ und R₂ gleich Wasserstoff sind, als Arzneimittel.

Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit einem oder mehreren Kohlenstoffen verstanden, wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Hexyl,
20 Isopropyl, Isobutyl, Neopentyl, tert.-Butyl, Hexyl.

Die Alkylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, Heterozyklyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-
25 C₆)-Heterozyklyl, PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-
30 N[[(C₁-C₆)-Alkyl](CH₂)_n-Aryl], SO₂-N[[(C₁-C₆)-Alkyl](CH₂)_n-Heterozyklyl], SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Aryl- oder

Heterozyklyl- Rest bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

Unter einem Alkenylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Doppelbindungen verstanden, wie z.B. Vinyl, Allyl, Pentenyl.

Die Alkenylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, Heterozyklyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl,;

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-

Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
 SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-
 NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-
 Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann
 5 und der Arylrest oder heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂,
 CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-
 COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl,
 10 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
 CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
 COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl,
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-
 Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl,
 15 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-
 COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-
 C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-
 20 Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-
 N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der
 Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃,
 NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 25 SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

Unter einem Alkinylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit
 zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Dreifachbindungen verstanden,
 30 wie z.B. Ethinyl, Propinyl, Hexinyl.

Die Alkinylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.:
 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl,

CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-

Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl,

SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-

NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-

Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann

und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂,

CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-

Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-

COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl,

N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-

CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-

COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl,

N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-

Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl,

N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-

Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-

COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,

N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-

C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-

Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,

N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-

N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der

Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃,

NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,

SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, SF₅, N₃, CN, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl,;

5 PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, SF₅, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH-(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-

15 COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃,

30 NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

Unter einem Cycloalkylrest wird ein einen oder mehrere Ringe enthaltendes Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, verstanden, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl oder Adamantyl.

Die Cycloalkylrestereste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl,;

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-

$N(\text{Aryl})_2$, Aryl, $O-(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $O-(\text{CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $N((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, SF_5 , $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 .

5

Unter Heterozyklus, Heterozyklyl bzw. heterozyklischer Rest werden Ringe und Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocylus bzw. der heterozyklische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

Geeignete Heterozyklyl- bzw. "heterozyklische Reste" sind Acridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothieryl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyll, Chinolinyll, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyll, Decahydrochinolinyll, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyll, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyll, Furazanyl, Imidazolidinyll, Imidazolinyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyll, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyll, Isoindolyl, Isochinolinyll (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyll, Naphthyridinyll, Octahydroisochinolinyll, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyll, Oxazolyl, Oxazolidinyll, Pyrimidinyl, Phenanthridinyll, Phenanthrolinyll, Phenazinyll, Phenothiazinyll, Phenoxathiinyll, Phenoxazinyll, Phthalazinyll, Piperazinyll, Piperidinyll, Pteridinyll, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyll, Pyroazolidinyll, Pyrazolinyll, Pyrazolyl, Pyridazinyll, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazol, Pyridinyll, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyll, 2H-Pyrrolyll, Pyrrolyll, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyll, Tetrahydrochinolinyll, 6H-1,2,5-Thiadazinyll, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Aziridinyl, Azetininyl, Azepanyl, Azocanyl und Xanthenyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyll steht sowohl für 2- als auch 3-Furyll.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-Pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

5

Die heterozyklischen Ringe bzw. Heterozyklische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;

10

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

15

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,

25

30

N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isäthion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure ferner L-Ascorbinsäure, Salizylsäure, 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on und 6-Methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der Verbindungen der Formel I gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze und Solvate wie hierin beschrieben.

- 5 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der ge-
10 wählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro
15 Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000
20 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung
25 vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive
30 Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin

bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

- Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, 5 topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung.
- 10 Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.
- 15 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, 20 wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls 25 erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder 30 einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem

inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster

enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

- 10 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung
15 vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

- Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B.
20 diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

- Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO
25 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-
30 Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin
5 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, oder mit einer Verbindung, wie in PCT/EP 2004/00269, PCT/EP 2003/05815,
10 PCT/EP 2003/05814, PCT/EP 2003/05816, EP 0114531, US 6,498,156 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501,
15 GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alfa Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alfa/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 2000/11833, PCT/US 2000/11490, WO 03/020269 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757,
30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam,
10 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

- 15 Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-
20 [(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem
25 Adenosin A1 Agonisten, wie z. B. solchen, die in EP 0912520 oder PCT/EP06749 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr
5 als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid
15 Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO
20 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxi)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), CB1 (Cannabinoid Rezeptor 1) Rezeptor
25 Antagonisten (z.B. Rimonabant oder die in WO 02/28346 genannten Wirkstoffe, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO
30 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes

Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-oxi-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

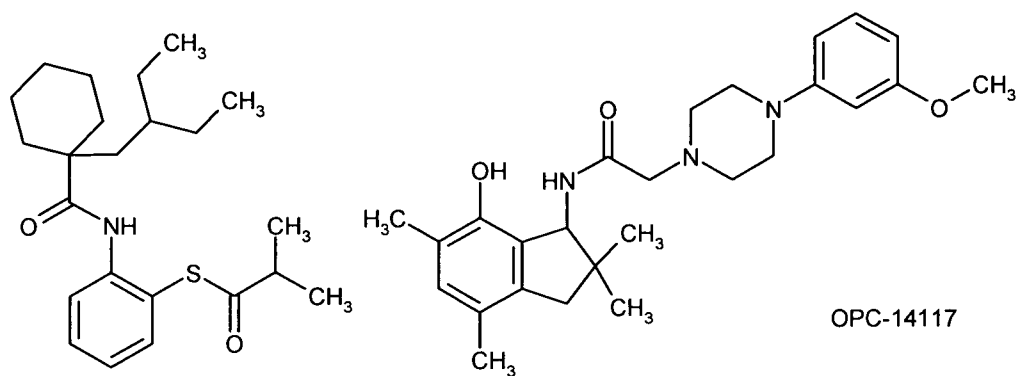
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

- 20 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Rimonabant.

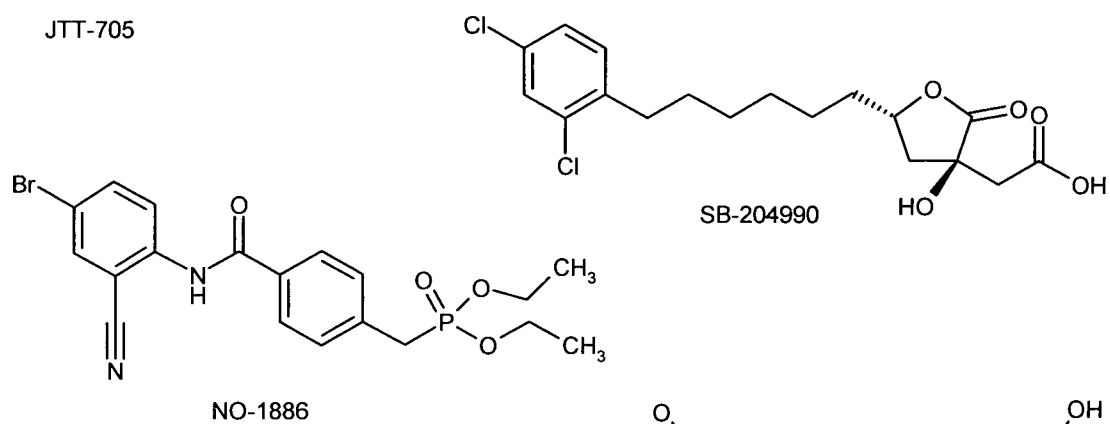
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®]

kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

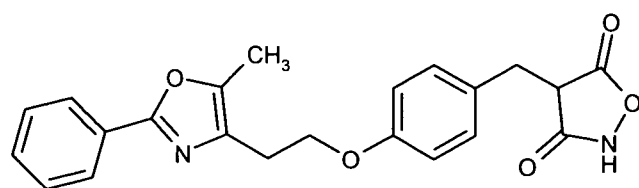
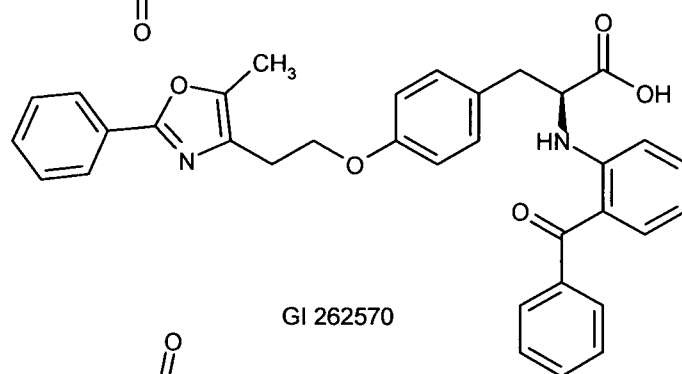
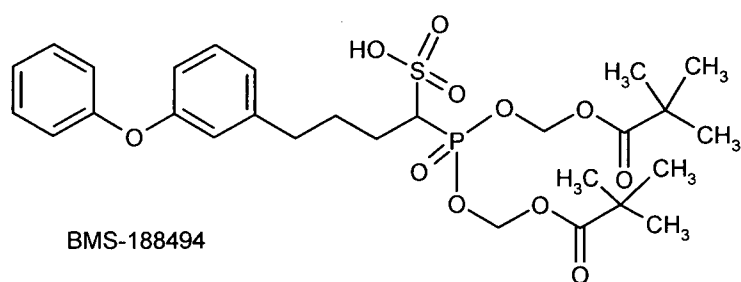
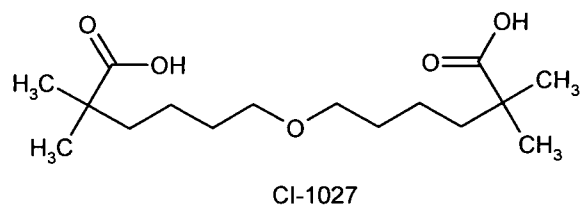
- 5 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



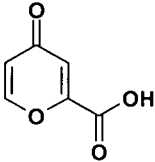
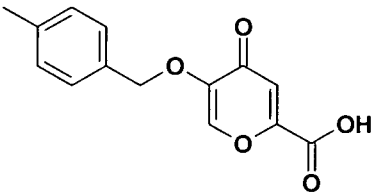
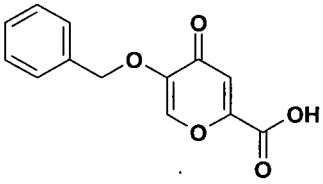
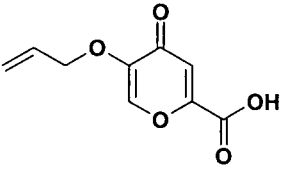
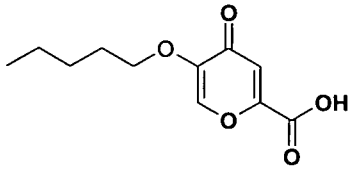
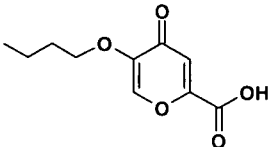
JTT-705

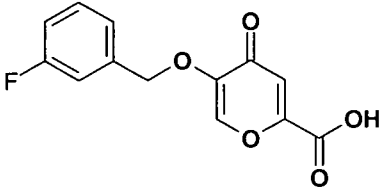
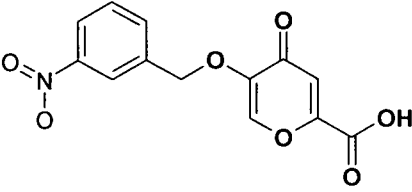
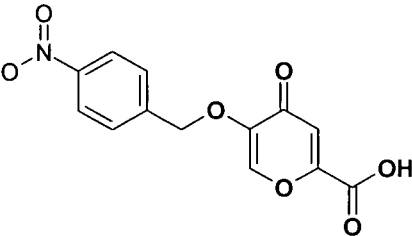
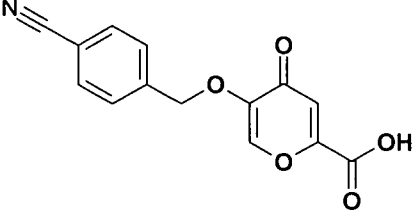
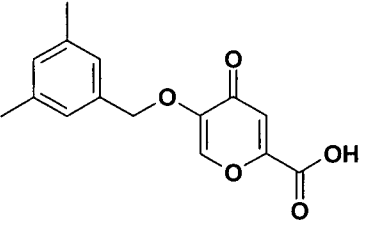
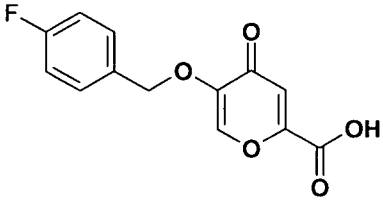


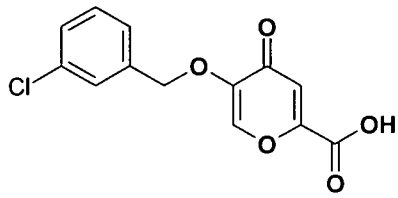
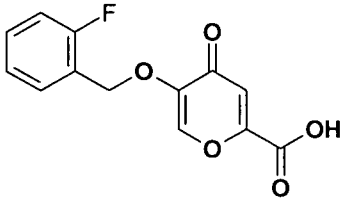
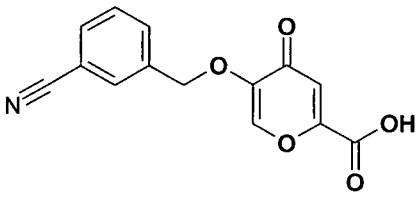
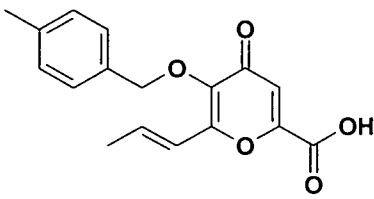
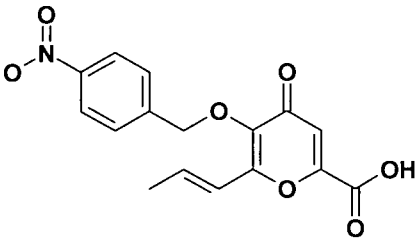
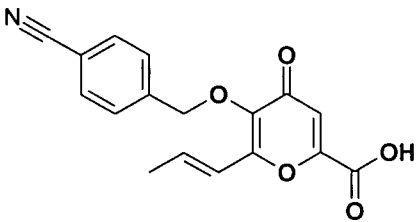
SB-204990

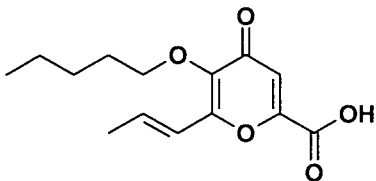
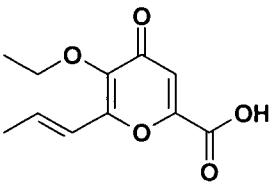
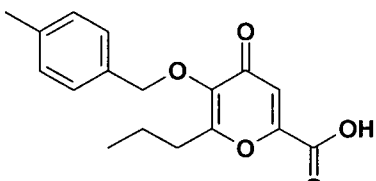
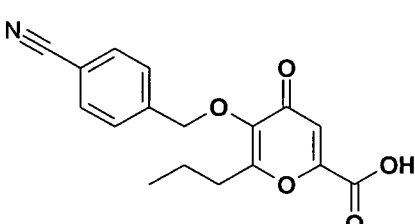
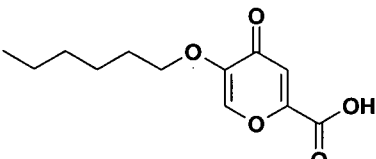
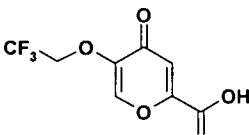
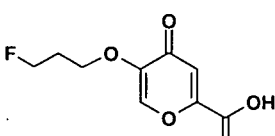


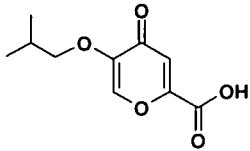
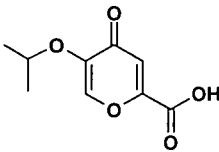
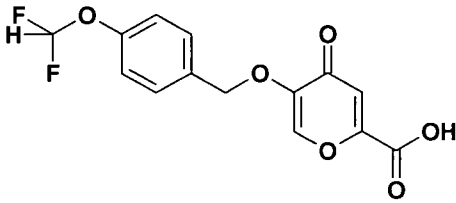
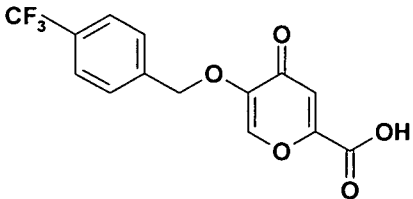
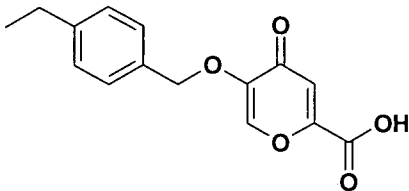
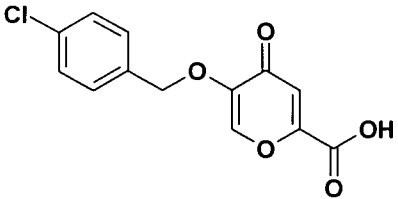
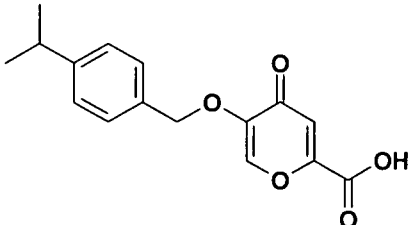
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

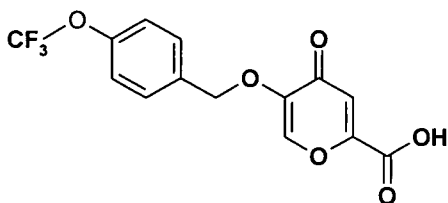
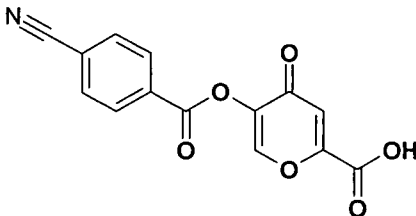
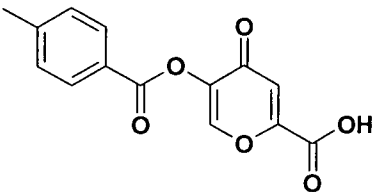
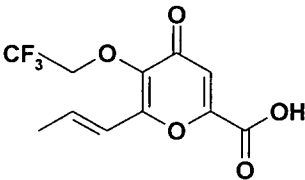
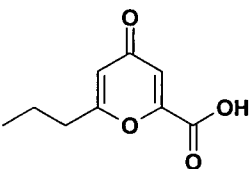
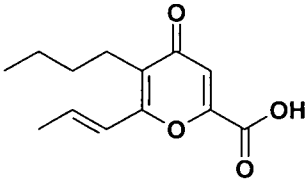
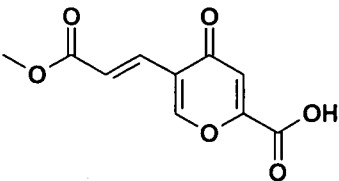
Beispiel Nr.	Formel	Massenspektro-metrische Daten
1		MS(ESI ⁺) 141,04
2		MS(ESI ⁺) 261,12
3		MS(ESI ⁻) 245,54
4		MS(ESI ⁺) 197,11
5		MS(ESI ⁺) 227,15
6		MS(ESI ⁺) 213,11

7		MS(ESI ⁺) 265,22
8		MS(ESI ⁺) 292,13
9		
10		MS(ESI ⁺) 270,41
11		MS(ESI ⁺) 275,14
12		MS(ESI ⁺) 263,36

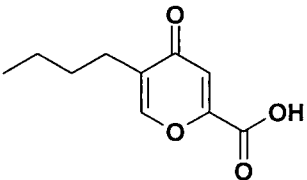
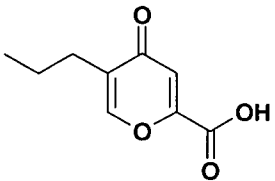
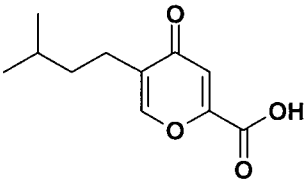
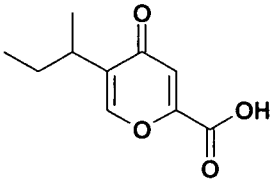
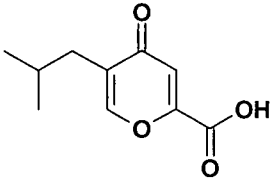
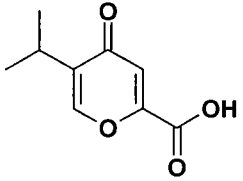
13		MS(ESI ⁻) 279,32
14		MS(ESI ⁻) 263,29
15		MS(ESI ⁻) 270,28
16		MS(ESI ⁺) 345,10 (M+HCOO ⁻)
17		
18		

19		MS(ESI ⁺) 267,12
20		
21		MS(ESI ⁺) 303,13
22		MS(ESI ⁺) 314,10
23		MS(ESI ⁺) 241,08
24		MS(ESI ⁺) 239,06
25		MS(ESI ⁺) 217,05

26		MS(ESI ⁺) 213,03
27		MS(ESI ⁺) 199,10
28		MS(ESI ⁺) 313,07
29		MS(ESI ⁺) 315,22
30		MS(ESI ⁺) 275,19
31		MS(ESI ⁺) 281,05
32		MS(ESI ⁺) 289,13

33		MS(ESI ⁺) 331,02
34		MS(ESI ⁻) 569,04 (2M-H ⁺)
35		MS(ESI ⁺) 275,10
36		MS(ESI ⁺) 279,05
37		MS(ESI ⁺) 183,11
38		MS(ESI ⁺) 237,16
39		MS(ESI ⁺) 266,10 (M+CH ₃ CN+H ⁺)

40	 <chem>CCOC(=O)/C=C/c1cc(=O)c(C(=O)O)c(O)c1=O</chem>	MS(ESI^+) 239,09
41	 <chem>CC(C)OC(=O)/C=C/c1cc(=O)c(C(=O)O)c(O)c1=O</chem>	MS(ESI^+) 251,17
42	 <chem>CCC(=C/c1cc(=O)c(C(=O)O)c(O)c1=O)C</chem>	MS(ESI^+) 209,09
43	 <chem>CCCC/C=C/c1cc(=O)c(C(=O)O)c(O)c1=O</chem>	MS(ESI^+) 209,09
44	 <chem>c1ccc(cc1)/C=C/c2cc(=O)c(C(=O)O)c(O)c2=O</chem>	MS(ESI^+) 257,16
45	 <chem>c1ccccc1CCC/C=C/c2cc(=O)c(C(=O)O)c(O)c2=O</chem>	MS(ESI^+) 271,12
46	 <chem>CCCCCC/C=C/c1cc(=O)c(C(=O)O)c(O)c1=O</chem>	MS(ESI^+) 252,12 ($\text{M} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}^+$)

47		MS(ESI ⁺) 197,13
48		MS(ESI ⁺) 183,09
49		MS(ESI ⁺) 252,20 (M+CH ₃ CN+H ⁺)
50		MS(ESI ⁺) 197,10
51		MS(ESI ⁺) 238,11 (M+CH ₃ CN+H ⁺)
52		MS(ESI ⁺) 181,15

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung des Metabolischen Syndroms (siehe Datamonitor 11/2002, Kapitel 2, Seiten 19- 32), zur Prädiabetes Behandlung und zur Prophylaxe von Diabetes Typ 2. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung der Diabetischen Dislipidämie. Die diabetische Dyslipidämie manifestiert sich in einer Erhöhung der

5 Plasmatriglyzeride, einer Verminderung des HDL-Cholesterins sowie oft in erhöhten LDL-Spiegeln. Durch das gehäufte Auftreten kleiner, dichter LDL-Cholesterinpartikel mit hoher atherogener Potenz ist die Diabetische Dyslipidämie ein starker kardiovaskulärer Risikofaktor.

Weiter eignen sich diese Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1.

- 10 - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
- Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt
 - Hyperglykämie,
 - Verbesserung der Insulinresistenz,
 - Verbesserung der Glucose-Toleranz,
- 15 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
- Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
 - Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf)
 - Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
- 20 - Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
- Hoher Blutdruck
 - Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt , hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie

2. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- 5 - Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- 10 - Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas, endokrine Tumore,
- 15 Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- 20 - Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson

- Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
 - Akne vulgaris
 - Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- 5
- Ekzeme und Neurodermitis
 - Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
 - Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
 - Keloide und Keloid-Prophylaxe
- 10
- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
 - Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
 - Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
 - Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- 15
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
 - Frostbeulen
 - Hoher Blutdruck
 - Syndrom X
 - Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- 20
- Asthma
 - Osteoarthritis

- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis

- Vaskulitis

- Auszehrung (Kachexie)

5 - Gicht

- Ischämie/Reperfusionssyndrom

- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

10 Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise in folgenden Zubereitungen formuliert werden:

Beispiel A

Gelatineweichkapseln, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro Kapsel:

15		pro Kapsel
	Wirkstoff	100 mg
	aus Kokosfett fraktioniertes	
	Triglycerid-Gemisch	400 mg
	Kapselinhalt	500 mg

20

Beispiel B

Emulsion, enthaltend 60 mg Wirkstoff pro 5 ml:

		pro 100 ml Emulsion
25	Wirkstoff	1,2 g
	Neutralöl	q.s.
	Natriumcarboxymethylcellulose	0,6 g
	Polyoxyethylen-stearat	q.s.

Glycerin rein	0,2 bis 2,0 g
Geschmacksstoff	q.s.
Wasser (entsalzt oder destilliert)	ad 100 ml

5

Beispiel C

Rektale Arzneiform, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Suppositorium:

pro Suppositorium

Wirkstoff	40 mg
-----------	-------

10	Suppositoriengrundmasse	ad 2 g
----	-------------------------	--------

Beispiel D

Tabletten, enthaltend 40 mg Wirkstoff pro Tablette:

15		pro Tablette
----	--	--------------

Lactose	600 mg
---------	--------

Maisstärke	300 mg
------------	--------

lösliche Stärke	20 mg
-----------------	-------

Magnesiumstearat	40 mg
------------------	-------

20

 1000 mg

Beispiel E

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro Dragees:

pro Dragee

25	Wirkstoff	50 mg
----	-----------	-------

Maisstärke	100 mg
------------	--------

Lactose	60 mg
---------	-------

sec. Calciumphosphat	30 mg
----------------------	-------

lösliche Stärke	5 mg
-----------------	------

30	Magnesiumstearat	10 mg
----	------------------	-------

kolloidale Kieselsäure	5 mg
------------------------	------

 260 mg

Beispiel F

Für die Herstellung des Inhalts von Hartgelatinekapseln eignen sich die folgenden Rezepturen:

5	a)	Wirkstoff	100 mg
		Maisstärke	<u>300 mg</u>
			400 mg
	b)	Wirkstoff	140 mg
		Milchzucker	180 mg
10		Maisstärke	<u>180 mg</u>
			500 mg

Beispiel G

Tropfen können nach folgender Rezeptur hergestellt werden (100 mg Wirkstoff in 1 ml = 20

15	Tropfen):		
	Wirkstoff	10 g	
	Benzoessäuremethylester	0,07 g	
	Benzoessäureethylester	0,03 g	
	Ethanol 96 %ig	5 ml	
20	entmineralisiertes Wasser	ad 100 ml	

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

25 Die Prüfung der Wirkung erfolgte

Am Ganztier (Maus, Ratte, Hamster oder Hund) wird nach einer Fastenperiode (z.B. von ca. 16 Stunden, die Substanz appliziert (z.B. p.o., iv., i.p., s.c.) und mit oder ohne zusätzliche Stimulation der endogenen Lipolyse (z.B. durch eine Bolusinjektion von 2 mg/kg i.p. Isoprenaline) die Wirkung der Testsubstanz auf die Lipolyse anhand der freigesetzten freien

Fettsäuren (FFA), Glycerol und Triglyceride bestimmt, indem z.B. 15 min, 30, 60, 120 usw. Minuten nach p.o. Applikation eine Blutprobe (z.B. durch retroorbitale Blutentnahme) gewonnen wird und nach Standard klinisch-chemischen Methoden (z.B. L.Thomas: Labor und Diagnose, 2. Auflage, Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/L. 1984; ISBN 3-921320-10-9)) analysiert wird. Die Hemmung der Lipolyse durch die Inhibitoren wird im Vergleich zur Lipolyserate an entsprechend behandelten Kontrolltieren ausgewertet.

Beispiel 1 wurde in der Dosis von 3 mg/kg po verabreicht, wodurch die Lipolyse deutlich abgesenkt wurde, wie an der Reduktion von freien Fettsäuren (FFA), Glycerol und Triglyceriden gezeigt werden konnte.

10

FFA [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=14	3mg/kg n=7
0	0,54	0,55
15 min	0,59	0,22
30 min	0,74	0,14
60 min	0,61	0,16
120 min	0,75	0,28

Glycerin [μ mol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=14	3mg/kg n=7
0	109	117
15 min	94	55
30 min	129	43
60 min	99	43
120 min	126	74

Triglyceride [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=16	3mg/kg n=7
0	0,49	0,53
15 min	0,46	0,48
30 min	0,41	0,28
60 min	0,39	0,21
120 min	0,46	0,25

Beispiel 47 wurde in der Dosis von 1 mg/kg po verabreicht, wodurch die Lipolyse deutlich abgesenkt wurde, wie an der Reduktion von freien Fettsäuren (FFA), Glycerol und Triglyceriden gezeigt werden konnte.

5

FFA [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=6	1mg/kg n=6
0	0,80	0,84
30 min	0,50	0,25
60 min	0,56	0,37
120 min	0,59	0,41

Glycerin [μ mol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=6	1mg/kg n=6
0	160	162
30 min	103	41
60 min	104	55
120 min	106	70

Triglyceride [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=6	1mg/kg n=6
0	0,66	0,84
30 min	0,87	0,25
60 min	0,67	0,37
120 min	0,56	0,41

Beispiel 48 wurde in der Dosis von 10 mg/kg po verabreicht, wodurch die Lipolyse deutlich abgesenkt wurde, wie an der Reduktion von freien Fettsäuren (FFA), Glycerol und Triglyceriden gezeigt werden konnte.

FFA [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=16	10mg/kg n=6
0	0,53	0,51
30 min	0,49	0,19
60 min	0,48	0,19
120 min	0,49	0,16

5

Glycerin [μ mol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=16	10mg/kg n=6
0	115	100
30 min	97	35
60 min	89	26
120 min	91	24

Triglyceride [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=16	10mg/kg n=6
0	0,35	0,41
30 min	0,45	0,36
60 min	0,40	0,25
120 min	0,35	0,27

Beispiel 50 wurde in der Dosis von 3 mg/kg po verabreicht, wodurch die Lipolyse deutlich abgesenkt wurde, wie an der Reduktion von freien Fettsäuren (FFA), Glycerol und

10 Triglyceriden gezeigt werden konnte.

FFA [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=12	3mg/kg n=6
0	0,59	0,64
15 min	0,62	0,34
30 min	0,59	0,43

FFA [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=12	3mg/kg n=6
60 min	0,56	0,50
120 min	0,56	0,52

Glycerin [μ mol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=12	3mg/kg n=6
0	130	127
15 min	121	67
30 min	121	82
60 min	120	86
120 min	107	101

Triglyceride [mmol/L]		
Zeitpunkt	Kontrolle n=12	3mg/kg n=6
0	0,44	0,47
15 min	0,48	0,39
30 min	0,56	0,36
60 min	0,55	0,58
120 min	0,46	0,71

"n" steht für die Anzahl der Tiere. Es wurden Wistar Ratten getestet.

5

Agonisten des G-Protein gekoppelten Rezeptors HM74a (GPR109a) führen zu einer Abnahme von cyclischem Adenosin Monophosphat (cAMP) und zur Inhibition der Lipolyse in Adipocyten (S. Offermanns, *Trends in Pharm Sciences* **2006**, 27, 384-390.).

- 10 Verbindungen, die zu einer Aktivierung des Rezeptors HM74a führen, sind für eine Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch HM74a Agonisten moduliert werden.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I wurde in folgenden Assays getestet:

In vitro funktionale Assays mit rekombinanten Zellen

Funktionsüberprüfende Assays wurden mittels der FLIPR-Technik („Fluorescence Imaging Plate Reader“, Molecular Devices Corp.) durchgeführt. Hierzu wurden agonist-induzierte Änderungen der intrazellulären Konzentration von Ca^{2+} in rekombinanten HEK293 Zellen bestimmt, die sowohl den GPCR HM74A (Niacin-Receptor), als auch das hybride G-protein $\text{G}\alpha 6\text{qi}4\text{myr}$ (siehe z.B. Patentanmeldung DE10033353) exprimieren.

Für die Untersuchungen wurden Zellen in 96-well-Mikrotiterplatten (60000 Zellen/well) ausgesät und übernacht wachengelassen. Das Medium wurde entfernt und die Zellen in Puffer inkubiert, der den Fluoreszenzfarbstoff Fluo-4 enthielt. Nach dieser Beladung mit Farbstoff wurden die Zellen gewaschen, Testsubstanz zugegeben und Änderungen in der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration im FLIPR-Gerät gemessen. Ergebnisse wurden als prozentuale Änderung relativ zur Kontrolle dargestellt (0%: keine Testsubstanz addiert; 100%: 1 μM Referenzagonist Niacin addiert), zur Berechnung von Dosis/Wirkungskurven verwendet und EC_{50} -Werte bestimmt.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Beispiel Nr.	EC50 (HM74a) μM
1	0.09
2	4.12
3	28.80
4	29.94
5	1.20
6	52.87
7	62.84
8	36.85
9	43.37
10	14.74
11	31.23
12	49.49
13	19.50
14	12.12
15	67.13
16	0.10
17	0.24
18	0.36
19	0.39
20	0.73
21	4.40
22	45.03
23	34.25
24	1.00
25	0.76
26	45.27
27	4.61
28	1.81

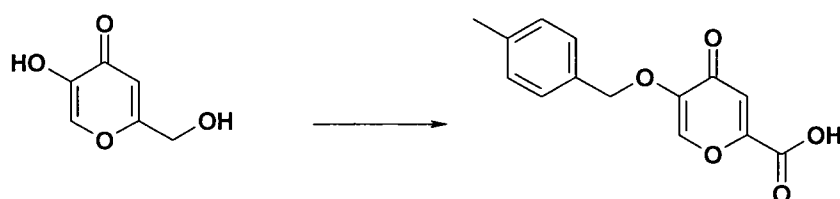
29	45.07
30	3.24
31	7.43
32	1.48
33	22.36
34	0.31
35	1.19
36	0.07
37	66.66
38	0.14
39	1.19
40	1.19
41	6.87
42	6.60
43	1.03
44	4.83
45	10.85
46	0.01
47	0.01
48	0.05
49	0.21
50	0.16
51	0.22
52	2.69

Synthese:

Die Verbindung des Beispiels 1 wurde von einem Chemikalienanbieter (ABCR GmbH KG, Karlsruhe, Germany) gekauft.

5

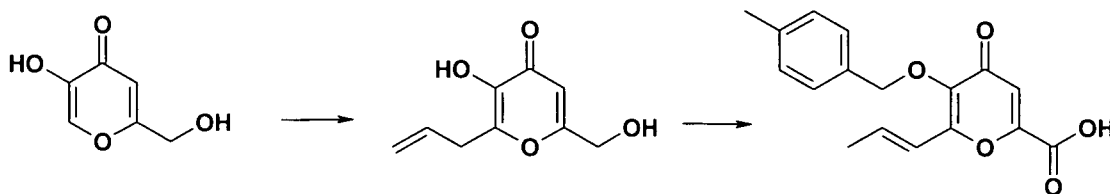
Synthese von 5-(4-Methyl-benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure (Beispiel 2):



500 mg 5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-pyran-4-on (Kojisäure) wurden in 20 mL DMF gelöst, mit 0,47 mL 4-Methylbenzylbromid und 0,97 g Kaliumcarbonat versetzt und 17h bei
10 Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 50 mL Dichlormethan versetzt und mit 70 mL einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde in 100 mL Acetonitril gelöst und mit 2,4 ml einer Lösung aus 25g CrO₃ und 25 mL H₂SO₄ in 100 mL Wasser versetzt. Nach 1,5h wurde die Reaktionslösung mit 100ml Methyl-
15 tert.-Buthylether versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 5 mal mit je 100 mL einer 1 molaren HCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wurde das Rohprodukt an einer HPLC (Agilent-Prep.-C18, Laufmittel MeCN / H₂O / TFA) gereinigt. Man erhält 63 mg (0,263 mmol) 5-(4-Methyl-benzyloxy)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure als farbloses Wachs.
20 LCMS: m = 261,12 (M+H)⁺

Die Verbindungen der Beispiele 3-15 und 23-35 wurden analog dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von Kojisäure synthetisiert.

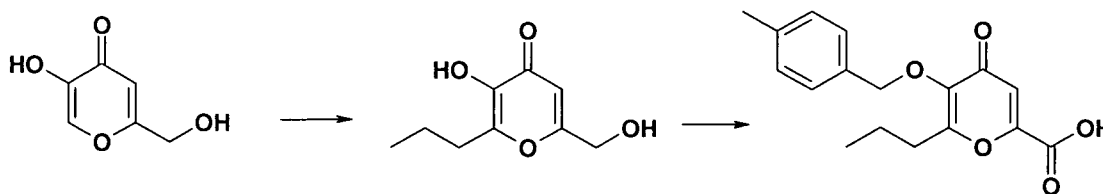
25 Synthese von 5-(4-Methyl-benzyloxy)-4-oxo-6-propenyl-4H-pyran-2-carbonsäure (Beispiel 16):



5,00 g 5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-pyran-4-on (Kojisäure) wurden in 50 mL DMF gelöst, mit 3,22 mL Allylbromid und 9,73 g Kaliumcarbonat versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer auf 20 mL reduziert und mit 250 mL Essigsäureethylester und 30 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in 40 mL Toluol aufgenommen und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen fiel ein farbloser Niederschlag aus, der abfiltriert wurde und mit 20 mL kaltem Toluol gewaschen wurde. Man erhielt 5,13 g 2-Allyl-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-pyran-4-on als farblosen Feststoff. LCMS: $m = 183 (M+H)^+$. 2-Allyl-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-pyran-4-on wurde analog der Synthese der Verbindung von Beispiel 2 zu 5-(4-Methyl-benzyloxy)-4-oxo-6-propenyl-4H-pyran-2-carbonsäure umgesetzt. LCMS: $m = 345,10 (M+HCOO^-)$.

Die Verbindungen der Beispiele 17-20 und 36 wurden analog dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von Kojisäure synthetisiert.

Synthese von 5-(4-Methyl-benzyloxy)-4-oxo-6-propyl-4H-pyran-2-carbonsäure (Beispiel 21):

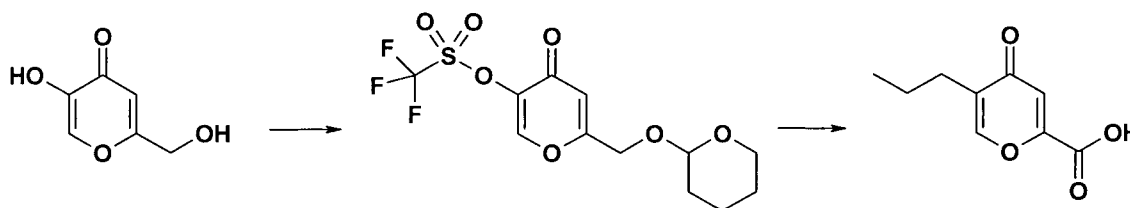


5,00 g 5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-pyran-4-on (Kojisäure) wurden in 50 mL DMF gelöst, mit 3,22 mL Allylbromid und 9,73 g Kaliumcarbonat versetzt und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer auf 20 mL reduziert und mit 250 mL Essigsäureethylester und 30 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in

40 mL Toluol aufgenommen und 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen fiel ein farbloser Niederschlag aus, der abfiltriert wurde und mit 20 mL kaltem Toluol gewaschen wurde. Der erhaltene Feststoff wurde in 25 mL Methanol gelöst, mit 350 mg Palladium auf Kohle (10%) versetzt und im Autoklaven unter Wasserstoffatmosphäre (1,5 bar) für 24 h gerührt. Palladium auf Kohle wurde abfiltriert, und die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhielt 5,04 g 2-Propyl-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-pyran-4-on als farblosen Feststoff. LCMS: $m = 185$ ($M+H$)⁺. 2-Propyl-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-pyran-4-on wurde analog der Synthese der Verbindung von Beispiel 2 zu 5-(4-Methyl-benzyloxy)-4-oxo-6-propyl-4H-pyran-2-carbonsäure umgesetzt. LCMS: $m = 303,13$ ($M+H$)⁺.

- 10 Die Verbindung des Beispiels 22 wurden analog dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von Kojisäure synthetisiert.

Synthese von 5-Propyl-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure (Beispiel 48):



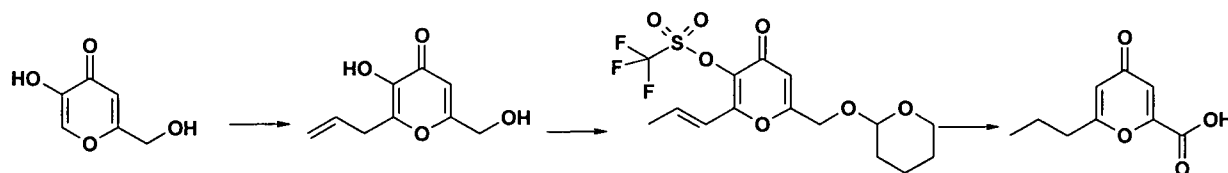
- 15 16,7 g 5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-pyran-4-on (Kojisäure) wurden in 200 mL Dichlormethan suspendiert und mit 15,8 mL 3,4-Dihydro-2H-pyran, und 160 mg Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4h bei Raumtemperatur gerührt und 2 mal mit jeweils 100 mL 2-molarer wässriger NaOH-Lösung extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit gesättigter, wässriger NaH₂PO₄-Lösung auf pH=7 eingestellt, und mit 200 mL Dichlormethan extrahiert.
- 20 Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene Produkt wurde in in 200 mL Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 14 mL Pyridin und 17,6 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach 16 h wurde das Reaktionsgemisch mit 200 mL gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und Flashchromatographisch (Laufmittel:
- 25 Essigsäureethylester/Heptan) gereinigt. Man erhielt 20,1 g Trifluormethanesulfonsäure-4-oxo-6-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-3-yl-ester als farblosen Feststoff.

1,5 g Trifluormethanesulfonsäure-4-oxo-6-(tetrahydropyran-2-yloxy-methyl)-4H-pyran-3-yl-ester wurden in 40 mL Toluol gelöst und mit 47 mg Palladium(II)acetat, 260 mg BINAP, 2,73 g Caesiumcarbonat und 442 mg n-Propylboronsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei 100°C erhitzt. Die Feststoffe wurden abfiltriert, und das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäureethylester/Heptan) und anschließend in 20 mL Acetonitril gelöst, und mit 2,7 ml einer Lösung aus 25 g CrO_3 und 25 mL H_2SO_4 in 100 mL Wasser versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung mit 100 mL Methyl-tert.-Buthylether versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 2 mal mit je 30 mL einer 1 molaren HCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Anschließend wurde das Rohprodukt an einer HPLC (Agilent-Prep.-C18, Laufmittel MeCN / H_2O / TFA) gereinigt. Man erhält 194 mg (1,07 mmol) 5-Propyl-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure als farblosen Feststoff. LCMS: $m = 183,09$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Die Verbindungen der Beispiele 42-43 und der Beispiele 46-47 wurden analog dieser
15 allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von Kojisäure synthetisiert.

Die Verbindung 38 wurde analog dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von 2-Allyl-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-pyran-4-on synthetisiert.

Synthese von 6-Propyl-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure (Beispiel 37):



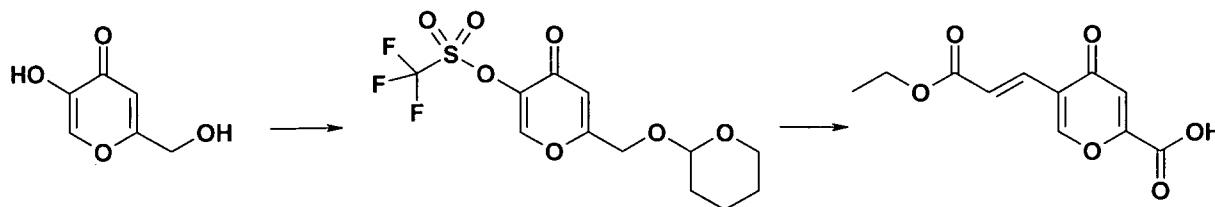
25,0 g 2-Allyl-3-hydroxy-6-hydroxymethyl-pyran-4-on wurden in 500 mL Dichlormethan gelöst, mit 18,4 mL 3,4-Dihydro-2H-pyran, und 182 mg Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt und 2 mal mit jeweils 100 mL 2-molarer wässriger NaOH-Lösung extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit gesättigter, wässriger NaH_2PO_4 -Lösung auf pH=7 eingestellt, und mit 400 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer

eingengt. Das erhaltene Produkt wurde in 222 mL Dichlormethan suspendiert, auf 0°C gekühlt, mit 12,8 mL Pyridin und 22,2 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid versetzt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch mit 200 mL gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und Flashchromatographisch (Laufmittel: Essigsäureethylester/Heptan) gereinigt. Man erhielt 15,8 g Trifluormethanesulfonsäure-4-oxo-2-((E)-propenyl)-6-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-3-yl-ester als farblosen Feststoff.

7,00 g Trifluormethanesulfonsäure-4-oxo-2-((E)-propenyl)-6-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-3-yl-ester wurden in 40,8 mL DMF gelöst und mit 75,8 mg Palladium(II)acetat, 154 mg Tri-(o-tolyl)-phosphin, 7,07 mL Triethylamin und 0,64 mL Ameisensäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1h bei 60°C erhitzt.

Die Feststoffe wurden abfiltriert, und das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigsäureethylester/Heptan) und anschließend in 46,7 mL Acetonitril gelöst, und mit 2,0 ml einer Lösung aus 25g CrO₃ und 25 mL H₂SO₄ in 100 mL Wasser versetzt. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung mit 100 mL Methyl-tert.-Buthylether versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 3 mal mit je 30 mL einer 1-molaren HCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wurde das Rohprodukt an einer HPLC (Agilent-Prep.-C18, Laufmittel MeCN / H₂O / TFA) gereinigt. Man erhält 7 mg 6-Propyl-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure als farblosen Feststoff. LCMS: m = 183,11 (M+H)⁺.

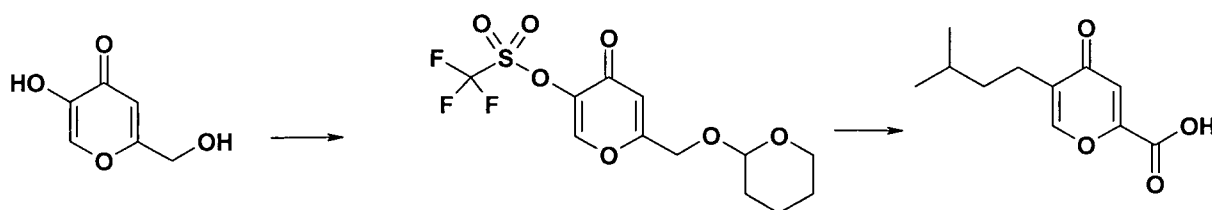
Synthese von 5-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure (Beispiel 40):



3,00 g Trifluormethanesulfonsäure-4-oxo-6-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-3-yl-
ester werden in 200 mL THF gelöst, mit 1,09 g Ethylacrylat, mit 37,6 mg Palladium(II)acetat,
mit 3,46 mL Triethylamin, und mit 102 mg Tri-(o-tolyl)-phosphin versetzt. Die Lösung wurde
6h bei 80°C gerührt. Gebildete Niederschläge wurden durch Filtration entfernt. Die organische
5 Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt, und Flashchromatographisch (Laufmittel:
Essigsäureethylester/Heptan) gereinigt. Man erhält 507 mg 5-((E)-2-Ethoxycarbonyl-vinyl)-2-
(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-pyran-4-on, die in 15 mL Acetonitril gelöst wurden, und mit
1,80 ml einer Lösung aus 25g CrO₃ und 25 mL H₂SO₄ in 100 mL Wasser versetzt wurden.
Nach 1 h wurde die Reaktionslösung mit 60 mL Methyl-tert.-buthylether versetzt.
10 Anschließend wurde die Reaktionslösung 2 mal mit je 100 mL einer 1-molaren HCl-Lösung
extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am
Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wurde das Rohprodukt an einer HPLC (Agilent-
Prep.-C18, Laufmittel MeCN / H₂O / TFA) gereinigt. Man erhält 110 mg von 5-((E)-2-
Ethoxycarbonyl-vinyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure als farblosen Feststoff. LCMS: m =
15 239,09 (M+H)⁺.

Die Verbindungen der Beispiele 39, 41, 44 und 45 wurden analog dieser allgemeinen
Arbeitsvorschrift ausgehend von Kojisäure synthetisiert.

Synthese von 5-(3-Methyl-butyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure (Beispiel 49):



20

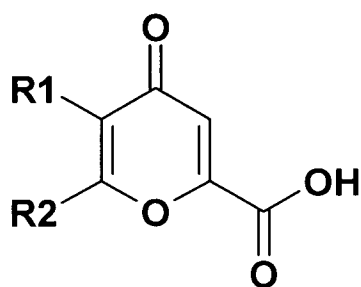
2,28 g Trifluormethanesulfonsäure-4-oxo-6-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-4H-pyran-3-yl-
ester werden in 35 mL THF gelöst, bei 0°C mit 25,46 mL einer 0,5 molaren Lösung von 3-
Methylbutylzinkbromid in THF, mit 71,44 mg Palladium(II)acetat, mit 4,15 g
Caesiumcarbonat, und mit 396 mg BINAP versetzt. Die Lösung wurde 1h bei RT gerührt und
anschließend 5h unter Rückfluß erhitzt. Gebildete Niederschläge wurden durch Filtration
25 entfernt. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand

wurde in 200 mL Essigsäureethylester aufgenommen, mit 100 mL gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt, und Flashchromatographisch (Laufmittel: Essigsäureethylester/Heptan) gereinigt. Man erhält 210 mg 5-(3-Methyl-butyl)-2-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-pyran-4-on, die in 20 mL Acetonitril gelöst wurden, und mit
5 0,75 ml einer Lösung aus 25g CrO₃ und 25 mL H₂SO₄ in 100 mL Wasser versetzt wurden. Nach 1,5 h wurde die Reaktionslösung mit 100 mL Methyl-tert.-Buthylether versetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 4 mal mit je 50 mL einer 1-molaren HCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wurde das Rohprodukt an einer HPLC (Agilent-
10 Prep.-C18, Laufmittel MeCN / H₂O / TFA) gereinigt. Man erhält 35 mg (0,166 mmol) 5-(3-Methyl-butyl)-4-oxo-4H-pyran-2-carbonsäure als farbloses Wachs. LCMS: m = 252,20 (M+H+MeCN)⁺.

Die Verbindungen der Beispiele 49-52 wurden analog dieser allgemeinen Arbeitsvorschrift ausgehend von Kojisäure synthetisiert.

Patentansprüche:

1. Verwendung der Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R1 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₃-C₂₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkynyl, Aryl, Heterozyklus, wobei in den (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterozyklyl)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder

Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl,
 NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-
 5 Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-
 Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
 (C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
 Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl,
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-
 10 Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-
 Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
 CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-
 Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
 N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-
 15 Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 20 N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
 wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-
 fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-
 25 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅,
 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-
 Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₃-
 30 C₂₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenyl, (C₂-C₂₀)-Alkynyl, Aryl, Heterozyklus, wobei in
 den (C₁-C₂₀)-Alkyl, (C₂-C₂₀)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -
 CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-,

Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-
C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-
(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-
P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-
Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-
C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,
SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-
NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-
Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-
(Heterozyklyl)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder

Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN,
OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl,
NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-
Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-
Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl,
N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-
Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-
Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-
Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-
N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-
Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl,
N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl,

N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂,
 N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
 5 wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-
 fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅,
 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10 oder R1 und R2 bilden gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Aryl-, Cycloalkyl- oder
 Heterozyklyl-Ring, wobei der Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring
 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH,
 COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂ und wobei der Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-
 15 Ring mit einem weiteren Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring anneliert sein
 kann;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur
 Behandlung des Metabolischen Syndroms.

20

2. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch
 gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, Aryl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl,
 25 (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -
 O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste ein oder
 mehrfach substituiert sein können mit
 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-
 30 C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-
 (C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;

PO_3H_2 , $\text{P}(\text{O})(\text{OAlkyl})_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-P}(\text{O})(\text{OAlkyl})_2$, $\text{O-P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{O-P}(\text{O})(\text{OAlkyl})_2$, SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2)_n\text{-Aryl)}_2$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl)}_2$ wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , SF_5 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;

$\text{C(NH)(NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, $\text{NH(C}_1\text{-C}_7)\text{-Acyl}$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{NH-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-Aryl , $\text{NH-CO-Heterozyklyl}$, NH-COO-Aryl , $\text{NH-COO-Heterozyklyl}$, $\text{NH-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-NH-Aryl , $\text{NH-CO-NH-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-COO-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-COO-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-NH-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)-Aryl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)-Heterozyklyl}$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-N(Aryl)}_2$, $\text{N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)}_2$, $\text{N(Aryl)-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, N(Aryl)-CO-Aryl , $\text{N(Heterozyklyl)-CO-Aryl}$, N(Aryl)-COO-Aryl , $\text{N(Heterozyklyl)-COO-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-N((C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, $\text{N(Aryl)-CO-N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-Aryl}$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-N[(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl]-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N(Aryl)}_2$, $\text{N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)}_2$, Aryl , $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,

C₆-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂,

R2 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, oder (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Cycloalkyl und Alkenylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterozyklyl)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder

Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-

N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

oder R1 und R2 bilden gemeinsam einen 3 bis 8 gliedrigen Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring, wobei der Aryl-, Cycloalkyl- oder Heterozyklyl-Ring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms.

3. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, Aryl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

=O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂,

NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5 R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms.

4. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch
10 gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 H, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

15 =O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

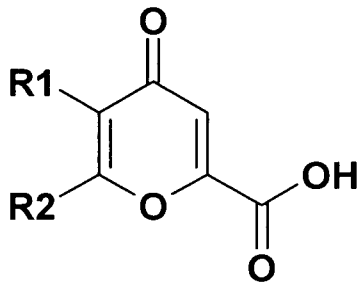
20 R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms.

25 5. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Lipidsenkung im Plasma.

6. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der freien Fettsäuren (FFA) im Plasma.
- 5 7. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung von Glycerol im Plasma.
8. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, 10 sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Triglyceride im Plasma.
9. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, 15 sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe von Diabetes Typ 2.
10. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Diabetischen Dislipidämie.
11. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, 20 sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der Obesitas.
12. Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin R1 und R2 gleich Wasserstoff sind, zur Anwendung als Arzneimittel.

13. Verbindungen der Formel I,



I

5

worin bedeuten

R1 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können,

10

R2 H;

15 sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

14. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können,

20

R2 H;

25 sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

15. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass darin
bedeuten

R1 (C₂-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R2 H;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

16. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass darin
bedeuten

R1 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten
ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können
und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sind;

R2 H;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

17. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass darin
bedeuten

R1 (C₂-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert ist;

R2 H;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze.

18. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 H, OH, COOH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, Aryl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl-, Alkenyl- und Arylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

5 F, =O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10 R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms.

19. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch
15 gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 H, OH, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, wobei in den (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenylresten ein oder mehrere einzelne -CH₂- oder -CH- Gruppen durch -O- ersetzt sein können und wobei die Alkyl- und Alkenylreste ein oder mehrfach substituiert sein können mit

20 F, =O, Aryl, wobei der Aryl-Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

25 R2 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Metabolischen Syndroms.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/000029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/351 A61P3/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 152 148 A (EASTERLY JAMES P ET AL) 6 October 1964 (1964-10-06) example 1	13
X	EP 0 171 814 A (SEARLE & CO [US]) 19 February 1986 (1986-02-19) example 24	13
A	US 6 552 073 B1 (LEBLANC VERONIQUE [FR] ET AL) 22 April 2003 (2003-04-22) cited in the application the whole document	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2008

Date of mailing of the international search report

23/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Giacobbe, Simone

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/000029

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3152148	A	06-10-1964	NONE	
EP 0171814	A	19-02-1986	JP 61057574 A US 4603144 A	24-03-1986 29-07-1986
US 6552073	B1	22-04-2003	AU 2003209924 A1 CA 2477003 A1 EP 1480966 A1 WO 03074508 A1 JP 2005529079 T US 2005054629 A1	16-09-2003 12-09-2003 01-12-2004 12-09-2003 29-09-2005 10-03-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/000029

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K31/351 A61P3/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 152 148 A (EASTERLY JAMES P ET AL) 6. Oktober 1964 (1964-10-06) Beispiel 1	13
X	EP 0 171 814 A (SEARLE & CO [US]) 19. Februar 1986 (1986-02-19) Beispiel 24	13
A	US 6 552 073 B1 (LEBLANC VERONIQUE [FR] ET AL) 22. April 2003 (2003-04-22) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-19



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

4. April 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/2008

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Giacobbe, Simone

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/000029

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3152148	A	06-10-1964	KEINE
EP 0171814	A	19-02-1986	JP 61057574 A 24-03-1986 US 4603144 A 29-07-1986
US 6552073	B1	22-04-2003	AU 2003209924 A1 16-09-2003 CA 2477003 A1 12-09-2003 EP 1480966 A1 01-12-2004 WO 03074508 A1 12-09-2003 JP 2005529079 T 29-09-2005 US 2005054629 A1 10-03-2005