

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. September 2006 (28.09.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/099940 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)

9a, 55270 Essenheim (DE). **WERNER, Ulrich** [DE/DE];
Hauptstrasse 84, 56357 Miehlen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/002055

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. März 2006 (07.03.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 012 872.6 19. März 2005 (19.03.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**
[DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DEFOSSA, Elisabeth**
[DE/DE]; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). **SCHOE-
NAFINGER, Karl** [DE/DE]; Holunderweg 8, 63755
Alzenau (DE). **JAEHNE, Gerhard** [DE/DE]; Seebach-
straße 22, 65929 Frankfurt (DE). **BUNNING, Christian**
[DE/DE]; Matthias-Günewald-Strasse 17, 53175 Bonn
(DE). **TSCHANK, Georg** [AT/DE]; An der Klingelpforte

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

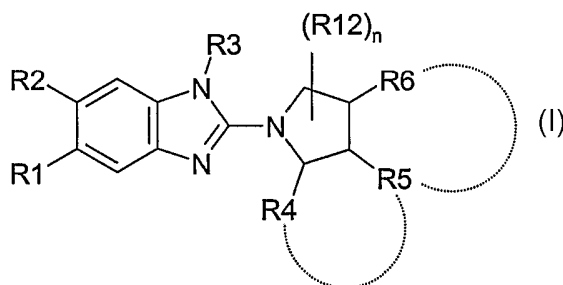
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: SUBSTITUTED, BICYCLIC 8-PYRROLIDINO-BENZIMIDAZOLES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND
THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE, BIZYKLISCHE 8-PYRROLIDINO-BENZIMIDAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to substituted,
bicyclic 8-pyrrolidino-benzimidazoles, in addition to the
physiologically compatible salts and physiologically functional
derivatives of said compounds. The invention relates to
compounds of formula (I), in which the groups are defined as
cited in the description and to the physiologically compatible
salts of said compounds. The compounds are suitable for use,
for example, as medicaments for the prevention and treatment
of type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte,
bizyklische 8-Pyrrolidino-benzimidazole sowie deren physiolo-
gisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die
Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als
Medikamente zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.

WO 2006/099940 A1

Beschreibung

Substituierte, bizyklische 8-Pyrrolidino-benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

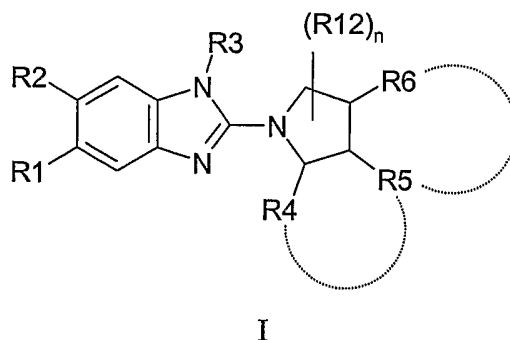
5

Die Erfindung betrifft substituierte, bizyklische 8-Pyrrolidino-benzimidazole sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (siehe WO 2004 072069).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare, Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20 worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR₂₀R₂₁, NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

25 R₂₀, R₂₁ unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein-

oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

wobei die Bedeutung Phenyl, anneliert mit stickstoffhaltigen 5-Ring-Heteroaromaten, für R20 und R21 ausgenommen ist;

- 5 R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 10
- 15 R24, R25 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 20
- 25 R3 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇,
- 30

$S(O)_2NR_7R_8$, $NR_7S(O)_2R_7$, (C_1-C_6) -Alkylen- (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkylen- (C_6-C_{10}) -Aryl, (C_1-C_6) -Alkylen-Heterocyclyl, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder Heterocyclyl;

wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl für R_3 ausgenommen ist;

R_7, R_8 unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, $-CF_3$, (C_3-C_{10}) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, Heterocyclyl, (C_1-C_6) -Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C_1-C_6) -Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C_1-C_6) -Alkylen-COR₉, (C_1-C_6) -Alkylen-OR₉, (C_1-C_6) -Alkylen-NR₉R₁₀, (C_1-C_6) -Alkylen-SR₉, (C_1-C_6) -Alkylen-S(O)R₉, (C_1-C_6) -Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C_1-C_4) -Alkylen- (C_6-C_{10}) -Aryl oder (C_1-C_4) -Alkylen-Heterocyclyl;

R_9, R_{10} unabhängig voneinander H, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkylen- (C_6-C_{10}) -Aryl, $-(C_6-C_{10})$ -Aryl, Heterocyclyl oder (C_1-C_6) -Alkylen-Heterocyclyl;

R_4 und R_5 bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH_2 -Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R_6 gleich H oder R₁₂ ist, oder

R_5 und R_6 bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH_2 -Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R_4 gleich H oder R₁₂ ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $NH(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$ oder $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

R_{11} H, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkylen-Aryl oder (C_1-C_4) -Alkylen-Heterocyclyl;

R_{12} F, Cl, Br, I, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $NH(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$ oder $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

n 0, 1 oder 2;

wobei Verbindungen ausgenommen sind in denen die Reste gleichzeitig bedeuten

5 R1 oder R2 gleich CONR20R21 und R3 gleich Wasserstoff oder CH₃;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgende Bedeutung haben:

R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR20R21, NR22COR23 oder NR24R25, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

15

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

20

wobei die Bedeutung Phenyl, anneliert mit stickstoffhaltigen 5-Ring-Heteroaromaten, für R20 und R21 ausgenommen ist;

25

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

30

- R24, R25 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R3 (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl; wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl für R3 ausgenommen ist;
- R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;

- R4 und R5 bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR11 ersetzt ist, wobei R6 gleich H oder R12 ist, oder
- R5 und R6 bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR11 ersetzt ist, wobei R4 gleich H oder R12 ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- 5
- 10 R11 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R12 F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die
- 15 Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- n 0, 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgende Bedeutung haben:

- 25 R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR20R21, NR22COR23 oder NR24R25, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;
- R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-
- 30

C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

wobei die Bedeutung Phenyl, anneliert mit stickstoffhaltigen 5-Ring-Heteroaromaten, für R20 und R21 ausgenommen ist;

5

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

10

R24, R25 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

15

20

R3 (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-

25

30

(C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl; wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl für R₃ ausgenommen ist;

5

R₇, R₈ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

10

R₉, R₁₀ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;

15

R₄ und R₅ bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₆ gleich H oder R₁₂ ist, oder

R₅ und R₆ bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₄ gleich H oder R₁₂ ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

20

25 R₁₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

R₁₂ F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

30

n 0, 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgende Bedeutung haben:

5

R1, R2 unabhängig voneinander H, Benzylaminocarbonyl, Benzoylamino, wobei die Benzylaminocarbonyl- und Benzoylaminoreste ein- oder mehrfach substituiert sein können 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, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10

wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

R3 (C₂-C₁₀)-Alkenyl, Benzyl, wobei der Benzylrest ein- oder mehrfach 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, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

15

R4 und R5 bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NH ersetzt ist, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

20

R11 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

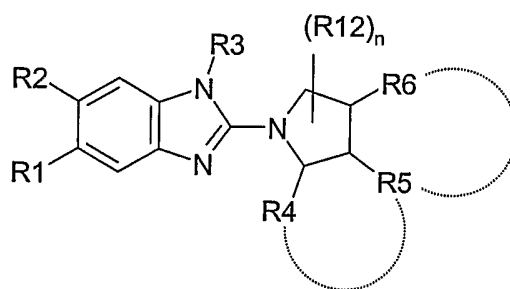
25

n 0;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

30

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR20R21, NR22COR23 oder NR24R25;

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

R24, R25 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die

Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

5

R3

unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkiny-, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny-, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl;

10

15

20 R7, R8

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

25

R9, R10

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;

30 R4 und R5

bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₆ gleich H oder R₁₂ ist, oder

R5 und R6 bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₄ gleich H oder R₁₂ ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

R₁₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

R₁₂ F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

n 0, 1 oder 2;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Blutzuckersenkung.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Razemate, razemischen Mischungen und reinen Enantiomeren sowie auf ihre Diastereomeren und Mischungen davon.

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.

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 erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-,

Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, 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.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen 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, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

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

- 5 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, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-
 10 (CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃,
 15 NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acy, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, 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-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Heterocyclus, 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)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 25 N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische 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, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

Unter einem Alkenylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit
 5 zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Doppelbindungen verstanden, wie z.B. Vinyl, Allyl, Pentenyl, 2-Methyl-but-2-en-4-yl.

Die Alkenylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.:

- 10 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, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, 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-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Heterocyclus, 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)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-
- 20
 25
 30

CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische 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, SO₂-CH₃,
 5 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

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

10

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, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;

15 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 –
 20 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-
 25 (C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Heterocyclus, 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)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-
 30 N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-

- COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische 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, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.
- 10 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, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl,
- 15 CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus; PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
- 25 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acy, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, 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-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Heterocyclus, 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)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl,
- 30

- N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,
 5 N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische 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, SO₂-CH₃,
 10 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder 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,
 15 Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl oder Adamantyl.

- Die Cycloalkylreste 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, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
 20 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-
 30 CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, 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-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus,

- $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-NH-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-NH-Aryl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-NH-Heterocyclus}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclus}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}(\text{Heterocyclus})_2$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
 5 $N(\text{Heterocyclus})\text{-CO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Aryl})\text{-COO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Heterocyclus})\text{-COO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-Aryl}$, $N(\text{Heterocyclus})\text{-CO-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-COO-Aryl}$, $N(\text{Heterocyclus})\text{-COO-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-NH-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Heterocyclus})\text{-CO-NH-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$,
 $N(\text{Aryl})\text{-CO-NH-Aryl}$, $N(\text{Heterocyclus})\text{-CO-NH-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$,
 $N(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $N(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, $N(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, Aryl , $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$ und $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Arylrest oder
 10 Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$ oder CONH_2 .

15

- Unter Heterocyclyl, Heterocyclus bzw. heterocyclischer 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 Heterocyclus bzw. der heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist. Der Heterocyclus
 20 bzw. der heterocyclische Rest kann aromatisch, gesättigt aliphatisch oder teilweise ungesättigt aliphatisch sein.

- Geeignete Heterocyclyl-Reste, bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl,
 25 Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl,
 30 Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl,

1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, 5 Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

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

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

15

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterocyclen.

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, 20 COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus; PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n- 25 Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann; 30 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, 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-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Heterocyclus, 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)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische 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, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

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

20

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 gewählten 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 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 ng 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

30

- 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur 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 vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit
- 5 den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel 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 Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß
- 10 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.
- 15 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, 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
- 20 Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.
- 25 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
- 30 können, 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 erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt
5 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 einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten
10 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
15 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
25 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.
30

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, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer

5 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

10 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

15 Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2005, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den

20 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 vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP

25 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. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame

30 hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione,

Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 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-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

- 10 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 oder Rosuvastatin verabreicht.

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

- 20 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 oder Gl 262570, verabreicht.

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490 oder DE10142734.4
30 beschrieben verabreicht.

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

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

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

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

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

- 20 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 oder HMR1586, verabreicht.

- 25 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 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

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

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
5 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) Antagonisten, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

10

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
15 Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, 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.

20

Bei 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
25 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(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.

30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem 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 Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, 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-yloxy)-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 Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (siehe 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-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 (z.B. Bromocriptin oder Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (siehe z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (siehe z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;
10 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 Dexamphatamin oder Amphetamin.
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.
15 Bei 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.

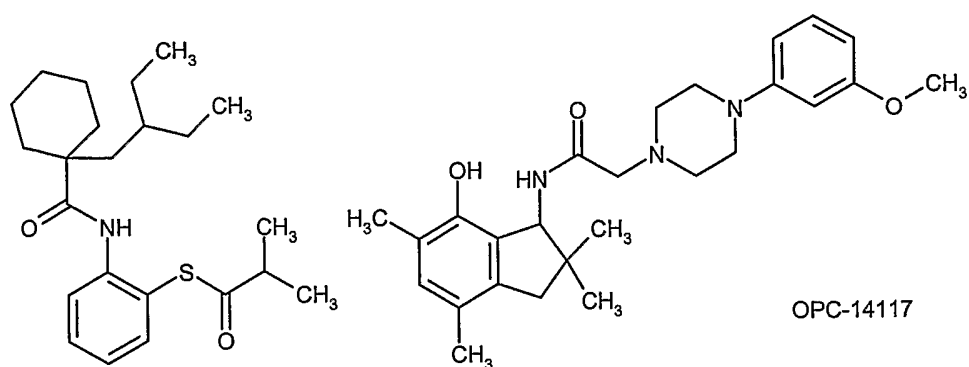
Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Rimonabant.
20

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.
25 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.

30 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder

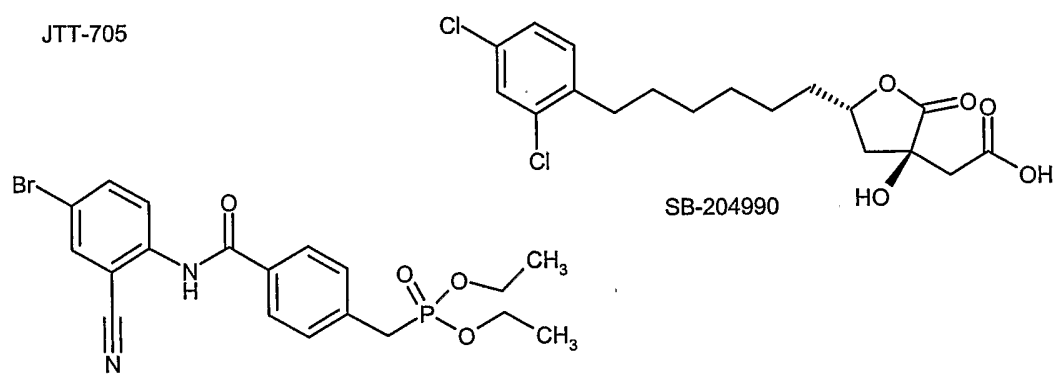
mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

31



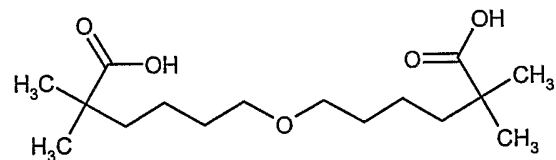
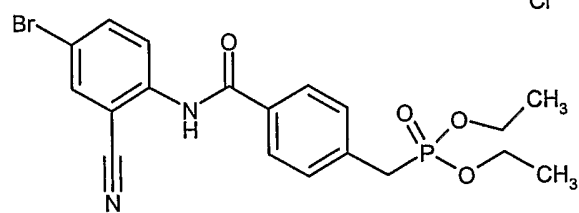
OPC-14117

JTT-705

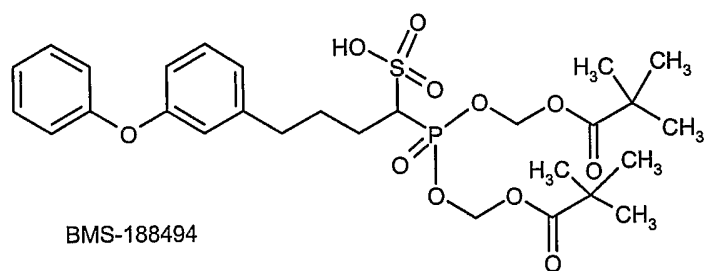


SB-204990

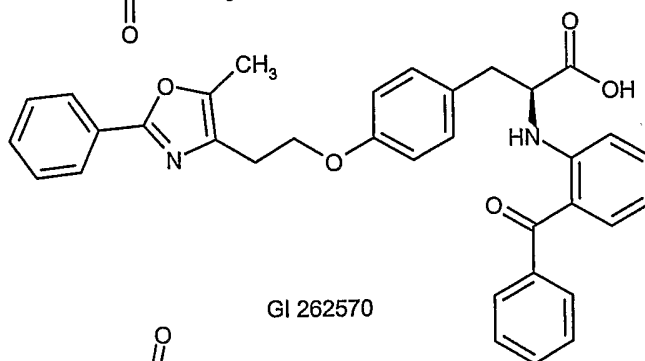
NO-1886



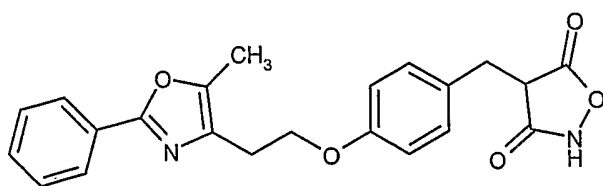
CI-1027



BMS-188494



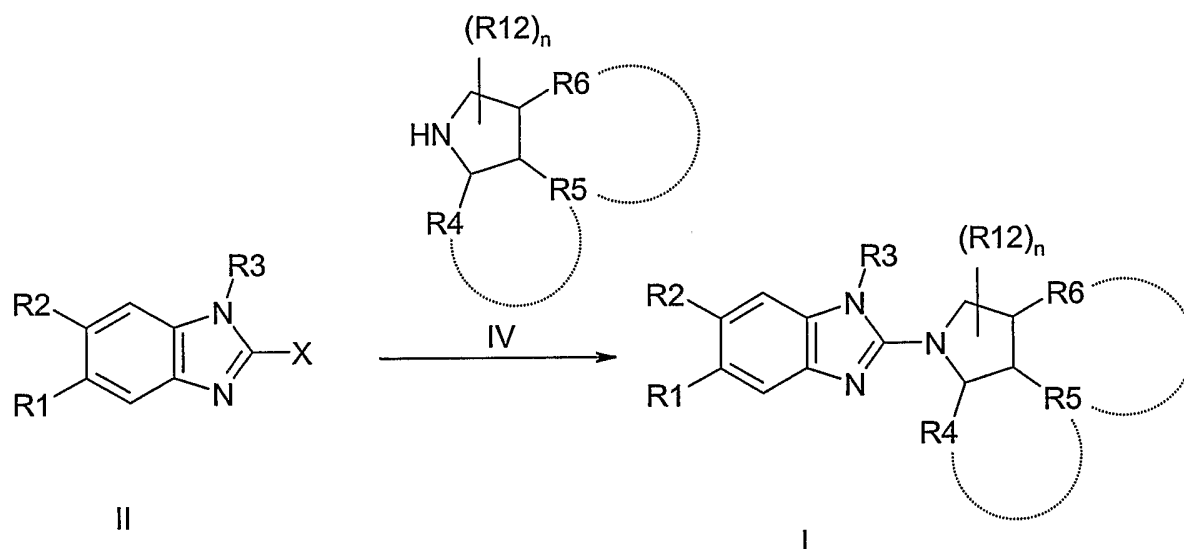
GI 262570



JTT-501

Die Verbindungen der Formel I lassen sich dadurch herstellen, dass man geeignete Ausgangsstoffe der Formel II, worin X eine Austrittsgruppe, wie Chlor, Brom, Jod, Sulfonyloxi, Sulfinyl oder Sulfoxy, bedeutet, mit einer Verbindung der Formel IV ggf. in Gegenwart von geeigneten Basen und in geeigneten Lösemitteln umsetzt.

5



In den Fällen, wo R11 Wasserstoff bedeutet, kann es zweckmäßig sein, den Rest IV in an der Stickstofffunktion geschützter Form einzusetzen und die Schutzgruppe nach erfolgter Reaktion mit II wieder abzuspalten. Solche geeignete Schutzgruppen und die Verfahren der Einführung und Abspaltung sind bekannt (Siehe: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999)

Die Halogenverbindungen der Formel II können nach bekannten Verfahren wie beispielsweise durch Halogenierung der entsprechenden H-, Hydroxy- oder Thio-Verbindung (Formel II, X = H, OH oder SH) erhalten werden. Geeignete Halogenierungsmittel können beispielhaft Halogene, wie Chlor und Brom, N-Bromsuccinimid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid sein.

Die Synthese von Verbindungen der Formel II ist in der Literatur beschrieben. Sie können beispielsweise durch Kondensation von substituierten Diaminobenzolderivaten mit Aldehyden in Gegenwart eines Oxidationsmittels (z.B. Luftsauerstoff, Sauerstoff, Iod, Oxone, Chinonen, Peroxiden, usw.) oder alternativ mit Carbonsäuren, Nitrilen oder Amiden ohne oder in Gegenwart eines Katalysators hergestellt werden.

Die Synthese der bizyklischen Amine IV kann nach literaturbekannten Verfahren erfolgen.

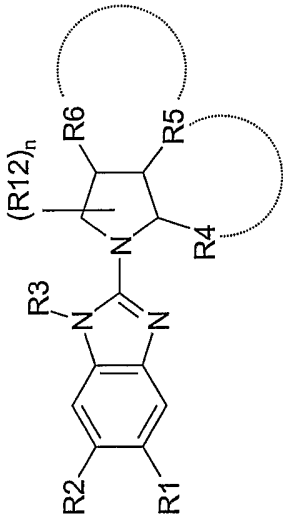
So ist die Herstellung verschiedener Derivate dieser Strukturklasse, wie zum Beispiel von Octahydro-pyrrolo(3,4-b)-pyrrol und 1-Methyl-octahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol, in EP 0 393 424 beschrieben worden.

Einige Derivate der Formel IV, wie zum Beispiel Octahydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin oder

5 Octahydro-pyrrolo[3,4-c]pyridin sind kommerziell erhältlich.

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

Tabelle1:



Bsp.	R1	R2	R3	R4-R5	R5-R6	R12	Salz
1	H	Benzoylamino	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	-CH ₂ -NH-CH ₂ -	R6 = H	H	TFA
2	H	Benzoylamino	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	R4 = H	-CH ₂ -NH-CH ₂ -	H	TFA
3	H	Benzoylamino-carbonyl	Benzyl	-CH ₂ -NH-CH ₂ -	R6 = H	H	TFA
4	Benzoylamino-carbonyl	H	Benzyl	-CH ₂ -NH-CH ₂ -	R6 = H	H	TFA
5	H	Benzoylamino-carbonyl	Benzyl	R4 = H	-CH ₂ -NH-CH ₂ -	H	TFA
6	Benzoylamino-carbonyl		Benzyl	R4 = H	-CH ₂ -NH-CH ₂ -	H	TFA

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes, von Insulinresistenz, von Dyslipidämien und des metabolischen Syndroms / Syndrom X geeignet. Weiterhin sind die Verbindungen zur

5 Prophylaxe und Behandlung von arteriosklerotischen Erscheinungen geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Verbindungen wirken als DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase IV) Inhibitoren und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen,

10 Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus, zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren, zur Behandlung von Immunstörungen, und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Krebs, Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Schlafstörungen, Schlafapnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen,

15 Akne, Pigmentierung der Haut, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten, Psoriasis, Mykosen, neurodegenerativer Krankheiten, Multiple Sklerose und Alzheimer-Krankheit.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

20

Messung der DPP-IV Aktivität:

Material:

DPP-IV aus Schweineniere (Sigma, München)

25

H-Ala-Pro-AFC (Bachem, Weil am Rhein)

Testbedingungen:

DPP-IV (1 mU/ml, Endkonzentration)

30

H-Ala-Pro-AFC (15 μ M Endkonzentration)

in Tris/HCl (40 mM, pH 7.4), Gesamtvolumen 0,2 ml

Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für unterschiedliche Zeiträume (typischerweise 10 Minuten) durchgeführt und am Ende der Reaktion durch Zugabe von 20 µl ZnCl₂ (1 M) gestoppt. Der Umsatz von H-Ala-Pro-AFC wurde fluorimetrisch durch Messung der Emission bei 535 nm nach Anregung bei 405 nm bestimmt. Im Falle der Zugabe von Inhibitoren wurde das zugegebene Puffervolumen so angepasst, dass ein Gesamtvolumen der Testmischung von 200 µl eingehalten wurde.

%Hemmung bei einer festen Konzentration wurden wie folgt errechnet:

$$(1 - \text{Enzymaktivität}_{\text{gehemmte Reaktion}} / \text{Enzymaktivität}_{\text{ungehemmte Reaktion}}) \times 100$$

10 Tabelle 2: Biologische Aktivität von Ausführungsbeispielen:

Beispiel	% Hemmung bei 30 µM
1	25

Tabelle 3: Biologische Aktivität von Ausführungsbeispielen:

Beispiel	% Hemmung bei 10 µM
5	87
6	96

15

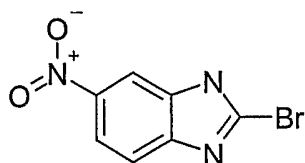
Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase IV) hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels geeignet sind.

Nachfolgend wird die Herstellung der Ausführungsbeispiele detailliert beschrieben:

Beispiel 1

5 N-[2-(Hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-2-yl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-benzamid

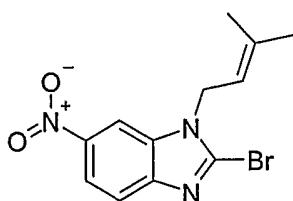
a) 2-Brom-6-nitro-1H-benzimidazol



10 Eine Suspension von 5,0 g (25,61 mmol) 6-Nitro-1H-benzimidazole-2-thiol in 30 ml Methanol und 10 ml Bromwasserstoff (48%ig in Wasser) wurde auf 5-10°C abgekühlt und mit 5,7 ml (111 mmol) Brom versetzt. Anschließend wurde 1,5 Stunden bei 5-10°C gerührt und auf Eiswasser gegossen. Der rote Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 4,82 g (78%) des gewünschten Produktes.

15

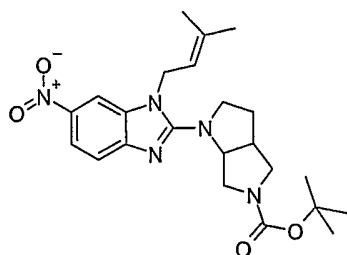
b) 2-Brom-1-(3-methyl-but-2-enyl)-5/6-nitro-1H-benzimidazol



1,0 g (4,13 mmol) 2-Brom-5/6-nitro-1H-benzimidazol wurden in 20 ml Dimethylformamid gelöst, mit 2,02 g (6,20 mmol) Cäsiumkarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur
 20 gerührt. 0,677 g (4,54 mmol) 1-Brom-3-methyl-2-buten wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Rohgemisch wurde an Kieselgel getrennt
 25 (Laufmittel: Heptan/Essigsäureethylester, Gradient: 90/10 auf 0/100). Man erhielt 766 mg (60%) des gewünschten Produktes.

MS: $m/z = 311 (M+H)^+$.

c) 1-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-carbonsäure-tert-butylester



5

81 mg (0,38 mmol) Hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-carbonsäure-tert-butylester wurden in 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit 170 mg (0,52 mmol) Cäsiumkarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 108 mg (0,35 mmol) 2-Brom-1-(3-methyl-but-2-enyl)-5/6-nitro-1H-benzimidazol wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und langsam zugegeben.

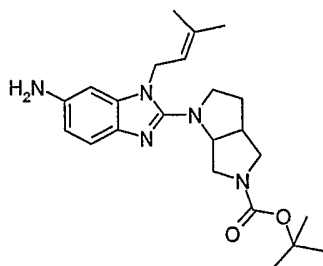
10 Das Reaktionsgemisch wurde 9 Stunden bei 90°C gerührt und anschließend zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohgemisch wurde an Kieselgel getrennt (Laufmittel:

Heptan/Essigsäureethylester, Gradient: 90/10 auf 0/100). Man erhielt 44 mg (29%) 1-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-

15 carbonsäure-tert-butylester und 49 mg (32%) des gewünschten Produktes.

MS: $m/z = 442 (M+H)^+$.

d) 1-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-carbonsäure-tert-butylester

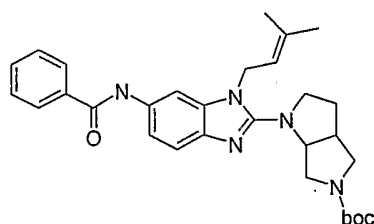


20

Zu einer Suspension von 62 mg (1,11 mmol) Eisen und 11 mg (0,20 mmol) Ammoniumchlorid in 0,75 ml Wasser wurde eine Lösung von 49 mg (0,11 mmol) 1-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-carbonsäure-tert-butylester in 7,5 ml Ethanol getropft und 3 Stunden bei Rückfluss gekocht. Der Katalysator wurde abfiltriert

und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Die so erhaltenen 43 mg des gewünschten Produktes wurden ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

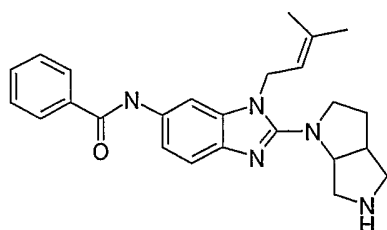
- e) 1-[6-Benzoylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-carbonsäure-tert-butylester



Zu einer Lösung von 43 mg (0,1 mmol) 1-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-carbonsäure-tert-butylester in 5 ml Dimethylformamid gab man 17 mg (0,05 mmol) Cäsiumkarbonat und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur.

- 10 Anschließend wurden 12 μ l (0,10 mmol) Benzoylchlorid zugegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser + 0.5% Trifluoressigsäure, Gradient: 20/80 auf 100/0) gereinigt. Man erhielt 10 mg (20%) der gewünschten Verbindung.

- 15 f) N-[2-(Hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-2-yl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-3H-benzimidazol-6-yl]-benzamid



10 mg (0,02 mmol) 1-[6-Benzoylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-b]pyrrol-5-carbonsäure-tert-butylester wurden in 200 μ l

- 20 Trifluoressigsäure und 200 μ l Wasser gelöst und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Man erhielt 10 mg (95%) des gewünschten Produktes.

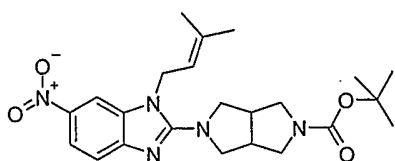
MS: $m/z = 416 (M+H)^+$.

Beispiel 2

N-[2-(Hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-1-yl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-benzamid (A003454047A)

5

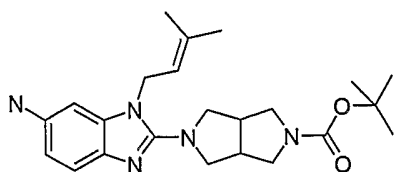
a) 5-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester



111 mg (0,52 mmol) Hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester wurden in 1
 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 170 mg (0,52 mmol) Cäsiumkarbonat versetzt und 30
 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 108 mg (0,35 mmol) 2-Brom-1-(3-methyl-but-2-enyl)-
 5/6-nitro-1H-benzimidazol (Beispiel 1b) wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und langsam
 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 Stunden bei 150°C in der Mikrowelle gerührt und
 anschließend im Vakuum eingeeengt. Das Rohgemisch wurde zwischen Dichlormethan und
 15 Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das
 Rohgemisch wurde an Kieselgel getrennt (Laufmittel: Heptan/Essigsäureethylester, Gradient:
 90/10 auf 0/100). Man erhielt 74 mg einer Mischfraktion vom gewünschten Produkt mit 5-[1-
 (3-Methyl-but-2-enyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-
 carbonsäure-tert-butylester und 44 mg (29%) des gewünschten Produktes.

20 MS: $m/z = 442 (M+H)^+$.

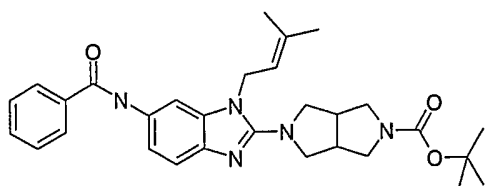
b) 5-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester



25 Zu einer Suspension von 56 mg (1,00 mmol) Eisen und 10 mg (0,18 mmol) Ammoniumchlorid
 in 0,75 ml Wasser wurde eine Lösung von 44 mg (0,10 mmol) 5-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-6-
 nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester in

7,5 ml Ethanol getropft und 3 Stunden bei Rückfluss gekocht. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Die so erhaltenen 35 mg des gewünschten Produktes wurden ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

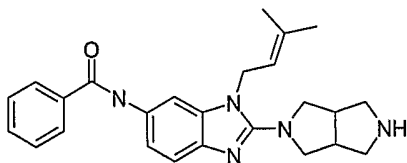
- 5 c) 5-[6-Benzoylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester



- Zu einer Lösung von 35 mg (0,09 mmol) 5-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester in 5 ml Dimethylformamid gab man 14 mg (0,04 mmol) Cäsiumkarbonat und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wurden 10 µl (0,08 mmol) Benzoylchlorid zugegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser + 0.5% Trifluoressigsäure, Gradient: 20/80 auf 100/0) gereinigt. Man erhielt 10 mg (22%) der gewünschten Verbindung.

15

- d) N-[2-(Hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-1-yl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-benzamide



- 10 mg (0,02 mmol) 5-[6-Benzoylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-hexahydro-pyrrolo[3,4-c]pyrrol-2-carbonsäure-tert-butylester wurden in 200 µl Trifluoressigsäure und 200 µl Wasser gelöst und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Man erhielt 10 mg (95%) des gewünschten Produktes.

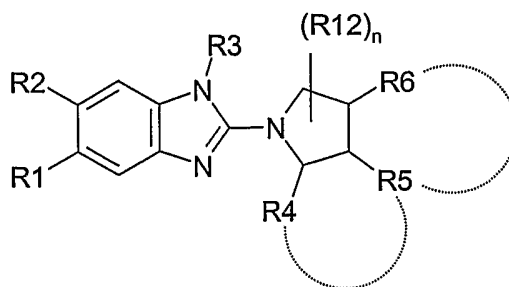
MS: $m/z = 416 (M+H)^+$.

25

Patenansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR20R21, NR22COR23 oder NR24R25, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

15

R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

20

wobei die Bedeutung Phenyl, anneliert mit stickstoffhaltigen 5-Ring-Heteroaromaten, für R20 und R21 ausgenommen ist;

25

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH,

(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

- R24, R25
5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 10
- R3
15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl;
- 20
- 25 wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl für R3 ausgenommen ist;

- R7, R8
30 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-

Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

- 5 R₉, R₁₀ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R₄ und R₅ bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₆ gleich H oder R₁₂ ist, oder
- 10 R₅ und R₆ bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₄ gleich H oder R₁₂ ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- 15 R₁₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R₁₂ F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die
- 20 Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- n 0, 1 oder 2;

25 wobei Verbindungen ausgenommen sind in denen die Reste gleichzeitig bedeuten

R₁ oder R₂ gleich CONR₂₀R₂₁ und R₃ gleich Wasserstoff oder CH₃;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

5 R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR₂₀R₂₁, NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

10 R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

15 wobei die Bedeutung Phenyl, anneliert mit stickstoffhaltigen 5-Ring-Heteroaromaten, für R20 und R21 ausgenommen ist;

20 R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

25 R24, R25 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

30

- R3 (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl; wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl für R₃ ausgenommen ist;
- 15 R₇, R₈ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 20 R₉, R₁₀ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 25 R₄ und R₅ bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₆ gleich H oder R₁₂ ist, oder
- R₅ und R₆ bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₄ gleich H oder R₁₂ ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-
- 30

Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

- R11 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-
 5 Alkylen-Heterocyclyl;
- R12 F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-
 C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die
 Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- 10
- n 0, 1 oder 2;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

- 15 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
 darin bedeuten

- R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR₂₀R₂₁, NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅, wobei
 nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;
- 20
- R₂₀, R₂₁ unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-
 Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-
 C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-,
 Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein-
 25 oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-
 C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-
 (C₁-C₆)-Alkyl;

wobei die Bedeutung Phenyl, anneliert mit stickstoffhaltigen 5-Ring-Heteroaromaten, für R₂₀
 und R₂₁ ausgenommen ist;

30

- R₂₂, R₂₃ unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-
 Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-

- 5 C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R24, R25 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkiny-, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R3 (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkiny-, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkiny-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny-, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl;
- 20 wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl für R3 ausgenommen ist;
- 25 30 R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-

C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

- 5 R₉, R₁₀ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R₄ und R₅ bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₆ gleich H oder R₁₂ ist, oder
- 10 R₅ und R₆ bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR₁₁ ersetzt ist, wobei R₄ gleich H oder R₁₂ ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen
- 15 ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- R₁₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 20 R₁₂ F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- n 0, 1 oder 2;

25

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I, einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

30

R₁, R₂ unabhängig voneinander H, Benzylaminocarbonyl, Benzoylamino, wobei die Benzylaminocarbonyl- und Benzoylaminoreste ein- oder mehrfach substituiert

sein können 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, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

5

R3 (C₂-C₁₀)-Alkenyl, Benzyl, wobei der Benzylrest ein- oder mehrfach 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, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10

R4 und R5 bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NH ersetzt ist, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

15 R11 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

n 0;

20 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.

25 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

30

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-

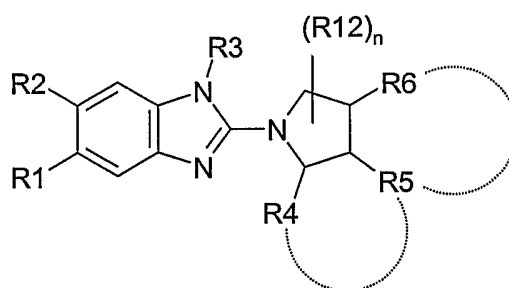
Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alfa Agonisten, PPAR alfa/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-
5 Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-
10 Agonisten, , CB1-Rezeptor Antagonisten ,MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin,
15 Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
20
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur
25 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
30
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

5

15. Verwendung der Verbindungen der Formel I,



I

10

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR20R21, NR22COR23 oder NR24R25;

15 R20, R21 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

20

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH,

25

(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

- R24, R25
5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder
10 S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R3
15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder
20 mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl;
25
- R7, R8
unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
30

- R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R4 und R5 bilden zusammen eine 3-5-gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR11 ersetzt ist, wobei R6 gleich H oder R12 ist, oder
- 5 R5 und R6 bilden zusammen eine 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette, worin eine CH₂-Gruppe durch NR11 ersetzt ist, wobei R4 gleich H oder R12 ist; wobei die 3 bis 5 gliedrige Alkylenkette jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen
- 10 ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- R11 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 15 R12 F, Cl, Br, I, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, NH(C₃-C₇)-Cycloalkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂ oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei die Alkylgruppen ein- oder mehrfach mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- 20 n 0, 1 oder 2;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Medikaments zur Blutzuckersenkung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/002055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61P3/00 A61P9/00 A61K31/4184

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2002/107396 A1 (CORBETT WENDY LEA ET AL) 8 August 2002 (2002-08-08) the whole document	1-15
A	US 2003/008861 A1 (LIN LINUS S ET AL) 9 January 2003 (2003-01-09) claims; example 33	1-15



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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2006

Date of mailing of the international search report

28/06/2006

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

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/002055

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002107396	A1	08-08-2002	NONE	
US 2003008861	A1	09-01-2003	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/002055

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D487/04 A61P3/00 A61P9/00 A61K31/4184

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61P 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, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2002/107396 A1 (CORBETT WENDY LEA ET AL) 8. August 2002 (2002-08-08) das ganze Dokument	1-15
A	US 2003/008861 A1 (LIN LINUS S ET AL) 9. Januar 2003 (2003-01-09) Ansprüche; Beispiel 33	1-15

☐ 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
 - *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/06/2006

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

Bosma, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/002055

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002107396 A1	08-08-2002	KEINE	
US 2003008861 A1	09-01-2003	KEINE	