(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
3. Mai 2007 (03.05.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/048843 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61P 3/00 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/067875

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Oktober 2006 (27.10.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 052 103.7
28. Oktober 2005 (28.10.2005) DE

(71) Anmelder *(nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO)*: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(71) Anmelder *(nur für DE)*: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **TRIESELMANN, Thomas** [DE/DE]; Mälzerstr. 4, 88447 Warthausen (DE). **WALTER, Rainer** [DE/DE]; Rudolfsgnadweg 5, 88400 Biberach (DE). **NETHERTON, Matthew R.** [CA/US]; 1701 Cypress Drive, Danbury, CT 06811 (US). **HAMILTON, Bradford S.** [CA/DE]; Tannenstr. 37, 88400 Biberach (DE).

(74) Anwälte: **HAMMANN ET AL., Dr. Heinz** usw.; Binger Str. 173, 55216 Ingelheim Am Rhein (DE).

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

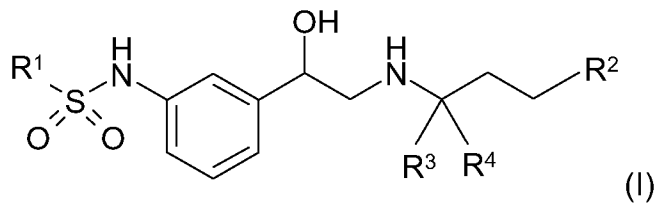
(84) Bestimmungsstaaten *(soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

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

(54) **Title:** NOVEL BETA AGONISTS, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR USE AS DRUGS

(54) **Bezeichnung:** NEUE BETA-AGONISTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

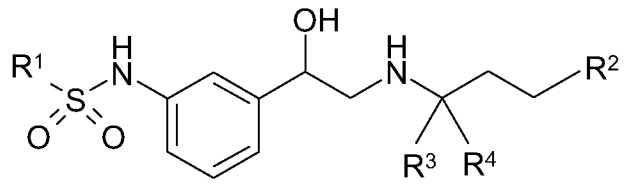
(57) **Abstract:** The invention relates to the novel beta agonists of formula (I), wherein R^1 to R^4 are defined as in the claims and the description. The invention also relates to the tautomers, racemates, enantiomers, diastereomers, solvates, hydrates, or mixtures thereof, to their prodrugs and their salts, especially their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids or bases, to a method for producing said compounds and to their use as drugs.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Beta-Agonisten der allgemeinen Formel (I), wobei die Reste R^1 bis R^4 die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Tautomere, deren Racemate, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Solvate, deren Hydrate, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

WO 2007/048843 A2

Neue Beta-Agonisten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Beta-Agonisten der allgemeinen Formel (I)



(I),

wobei die Reste R^1 bis R^4 die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Tautomere, deren Racemate, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Solvate, deren Hydrate, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

Hintergrund der Erfindung

Die Behandlung von Typ II Diabetes und Obesitas basiert in erster Linie auf der Reduzierung der Kalorienaufnahme und Erhöhung der physischen Aktivität. Diese Methoden sind selten über längere Perioden erfolgreich.

Es ist bekannt, dass Beta-3 Rezeptor-Agonisten einen deutlichen Effekt auf die Lipolyse, Thermogenese und den Serum Glucose Level in Tiermodellen des Typ II Diabetes zeigen (Arch JR. beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress, Eur J Pharmacol. 2002 Apr 12;440(2-3):99-107).

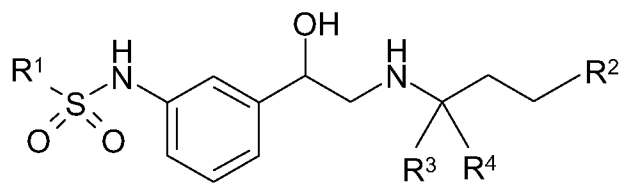
Den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturähnliche Verbindungen sowie deren broncholytische, spasmolytische und antiallergische Wirkung wurden beispielsweise in DE 2833140 offenbart.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung selektive Beta-3-Agonisten bereitzustellen, welche zur die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Obesitas und Typ II Diabetes geeignet sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I) , in denen die Reste R^1 bis R^4 die nachstehend genannten Bedeutungen haben, als selektive Beta-3-Agonisten wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen, verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I),

in der

R^1 eine C_{1-4}-Alkyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder Phenylgruppe,

wobei die Phenylgruppe durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-, Trilfuormethoxy- oder Difluormethoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sind,

R^2 eine Benzimidazolylgruppe, in der eine Methingruppe im Benzylteil durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und

welche zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyanogruppe oder eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann,

und R^3 und R^4, welche gleich oder verschieden sind, jeweils eine C_{1-3}-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Gruppen enthaltenen Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, ihrer Solvate und Hydrate und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer Prodrugs, Doppel-Prodrugs und ihrer Salze, insbesondere ihrer physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

R^1 eine Phenylgruppe,

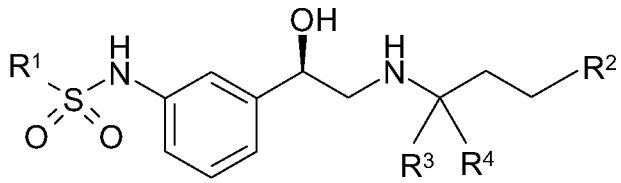
R^2 eine Benzimidazol-1-ylgruppe, in der eine Methingruppe im Benzylteil durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und

welche zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-4}-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist,

und R^3 und R^4 jeweils eine Methylgruppe bedeuten,

deren, Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

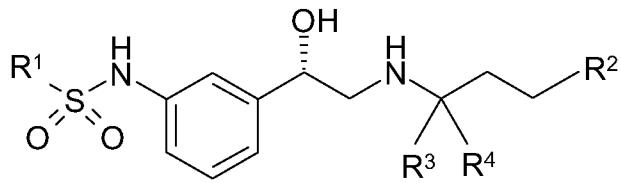
Eine bevorzugte Untergruppe betrifft das (R)-Enantiomer der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



(Ia),

in der R^1 bis R^4 wie oben erwähnt definiert sind.

Eine bevorzugte Untergruppe betrifft das (S)-Enantiomer der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib),

in der R^1 bis R^4 wie oben erwähnt definiert sind.

Insbesondere sind Folgende Verbindungen bevorzugt:

3-{3-[(R)-2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure ethylester,

3-{3-[(R)-2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure,

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure ethylester,

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure,

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure ethylester,

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure,

3-{3-[(R)-2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure ethylester und

3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure,

sowie deren Enantiomere und Salze.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel(I) zur Verwendung als Arzneimittel mit selektiver beta-3-agonistischer Wirkung.

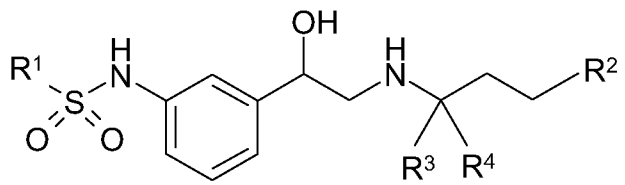
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen.

Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen, wobei man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I verabreicht.

Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren physiologisch verträgliche Salze und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antidiabetika, Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, Lipidsenker, Cholesterolresorptionsinhibitoren, HDL-erhöhende Verbindungen, Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas und Modulatoren oder Stimulatoren des adrenergen Systems über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1, beta 2 und beta 3 Rezeptoren.

Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),

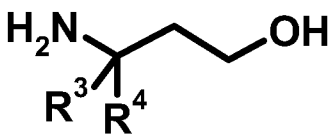


(I),

worin

R^1 bis R^4 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen können,

wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

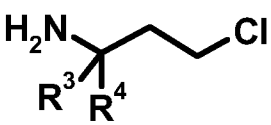


(II)

worin

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen können,

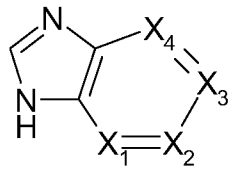
mittels eines Chlorierungsmittels in eine Verbindung der Formel (III)



(III)

überführt,

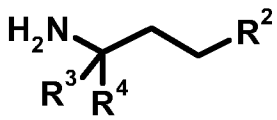
die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls mit einer Amino-Schutzgruppe versehen, mit einer Verbindung der Formel (IV),



(IV)

in der eine der Gruppen X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom und die anderen drei Gruppen X_1 bis X_4 jeweils eine –CH= Gruppe bedeuten, und wobei die Verbindung der Formel (IV) zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann,

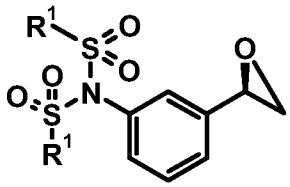
umgesetzt und das Produkt der Formel (V)



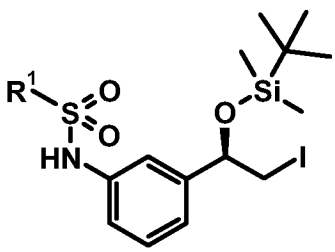
(V)

wobei R^2, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

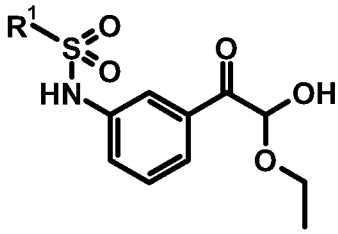
mit einer Verbindung der Formel (VIa), (VIb) oder (VIc)



(VIa)



(VIb)



(VIc)

wobei R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt wird und anschließend gegebenenfalls eine Desilylierung, Desulfonierung oder Enantiomerentrennung durchgeführt wird.

Dabei führt die Reaktion mit der Verbindung (VIc) zum Racemat, während die Synthese mit den Verbindungen (VIa) bzw. (VIb) das jeweilige (R)-Enantiomer ergeben. Eine analoge Reaktion mit dem Enantiomer zu (VIa) bzw. (VIb), welche zum (S)-Enantiomer führt, ist ebenfalls möglich.

Unter Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, sind, soweit nichts anderes angegeben wird, verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wobei Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt sind. Besonders bevorzugt sind Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere solche mit 1 oder2 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl. Sofern nicht anderes erwähnt wird, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl und tert.-Butyl, die Bezeichnung Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl etc.

In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor oder Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Fluor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

Ebenso können in den vorstehend genannten Alkylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome beispielsweise durch OH, NO_2, CN oder einen gegebenenfalls substituierten Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-(C_1-C_5-Alkyl), vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, -O-(C_6-C_{14}-Aryl), vorzugsweise Phenyloxy, -O-Heteroaryl, vorzugsweise -O-Thienyl, -O-Thiazolyl, -O-Imidazolyl, -O-Pyridyl, -O-Pyrimidyl oder -O-Pyrazinyl, gesättigtes oder ungesättigtes -O-Heterocycloalkyl, vorzugsweise -O-Pyrazolyl, -O-Pyrrolidinyl, -O-

Piperidinyl, -O-Piperazinyl oder -O-Tetrahydro-oxazinyl, C_6-C_{14}-Aryl, vorzugsweise Phenyl, Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, gesättigtes oder ungesättigtes Heterocycloalkyl, vorzugsweise Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, einen Aminrest, vorzugsweise Methylamin, Benzylamin, Phenylamin oder Heteroarylamin, gesättigte oder ungesättigte bicyclische Ringsysteme, vorzugsweise Benzimidazolyl und C_3-C_8-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl oder Cyclopropyl, ersetzt sein.

Als Alkenylgruppen sowie Alkenylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten. Beispielsweise werden genannt: Ethenyl, Propenyl, Methylpropenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Methylheptenyl, Octenyl, Nonenyl und Decenyl. Sofern nicht anders erwähnt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Nonenyl und Decenyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butenyl, die isomeren Reste But-1-enyl, But-2-enyl und But-3-enyl, etc.
In den vorstehend genannten Alkenylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkenylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor oder Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Fluor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt sein.

Als Alkinylgruppen sowie Alkinylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthalten. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl, Noninyl und Decinyl. Sofern nicht anderes erwähnt wird, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl, Noninyl und

Decinyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butinyl, die isomeren Reste But-1-inyl, But-2-inyl und But-3-inyl, etc. In den vorstehend genannten Alkinylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkinylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor oder Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Fluor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkinylgruppe ersetzt sein.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt für Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann und dabei vorzugsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: OH, NO_2, CN, -$OCHF_2$, -OCF_3, -NH_2, -NH-Alkyl, -N(Alkyl)-Alkyl, -NH-Aryl, -N(Alkyl)-Aryl, -NHCO-Alkyl, -NHCO-Aryl, -N(Alkyl)-CO-Alkyl, -N(Alkyl)-CO-Aryl, -$NHSO_2$-Alkyl, -$NHSO_2$-N(Alkyl)$_2$, -$NHSO_2$-Aryl, -N(Alkyl)-SO_2-Alkyl, -N(Alkyl)-SO_2-Aryl, -CO_2-Alkyl, -SO_2-Alkyl, -SO_2-Aryl, -CONH(OH), -CONH-Alkyl, -CONH-Aryl, -CON(Alkyl)-Alkyl, -CON(Alkyl)-Aryl, -SO_2NH-Alkyl, -SO_2NH-Aryl, -SO_2N(Alkyl)-Alkyl, -SO_2N(Alkyl)-Aryl, -O-Alkyl, -O-Aryl -S-Alkyl, -S-Aryl, Tetrazolyl, Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor, insbesondere Fluor, C_1-C_{10}-Alkyl, vorzugsweise C_1-C_5-Alkyl, besonders bevorzugt C_1-C_3-Alkyl, ganz besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-(C_1-C_3-Alkyl), vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, -COOH oder -$CONH_2$.

Unter Heteroaryl-Resten sind 5- bis 10-gliedrige mono- oder bicyclische Heteroarylringe zu verstehen, in denen ein bis drei Kohlenstoffatome jeweils durch ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein können. Als Beispiele seien Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiadiazol, Oxadiazol genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heterocyclen gegebenenfalls ferner an einen Benzolring anneliert sein kann, wie beispielsweise Benzimidazol, und wobei diese Heterocyclen gegebenenfalls substituiert sein können und dabei vorzugsweise einen oder mehrere der nachfolgend

genannten Substituenten tragen können: OH, NO_2, CN, $-NH_2$, -NH-Alkyl, -N(Alkyl)-Alkyl, -NH-Aryl, -N(Alkyl)-Aryl, -NHCO-Alkyl, -NHCO-Aryl, -N(Alkyl)-CO-Alkyl, -N(Alkyl)-CO-Aryl, $-NHSO_2$-Alkyl, $-NHSO_2$-Aryl, -N(Alkyl)-SO_2-Alkyl, -N(Alkyl)-SO_2-Aryl, $-CO_2$-Alkyl, $-SO_2$-Alkyl, $-SO_2$-Aryl, -CONH-Alkyl, -CONH-Aryl, -CON(Alkyl)-Alkyl, -CON(Alkyl)-Aryl, $-SO_2NH$-Alkyl, $-SO_2NH$-Aryl, $-SO_2N$(Alkyl)-Alkyl, $-SO_2N$(Alkyl)-Aryl, -O-Alkyl, -O-Aryl -S-Alkyl, -S-Aryl, $-CONH_2$, Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor, C_1-C_{10}-Alkyl, vorzugsweise C_1-C_5-Alkyl, bevorzugt C_1-C_3-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-(C_1-C_3-Alkyl), vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, -COOH, $-COOCH_3$, $-CONH_2$, -SO-Alkyl, $-SO_2$-Alkyl, $-SO_2H$, $-SO_3$-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl.

Als Cycloalkylreste werden gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylreste mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen oder an einen Benzolring anneliert sein kann.

Als Heterocycloalkyl- bzw. Heterocyclylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben, 5- ,6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyclen, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, bezeichnet, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, γ-Butyrolacton, α-Pyran, γ-Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin, Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin, Tetrahydro-oxazinyl, Isothiazol, Pyrazolidin, vorzugsweise Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl, wobei der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), die einen *in-vivo* abspaltbaren Rest enthalten, stellen sogenannte Prodrugs dar, und Verbindungen der allgemeinen Formel I, die zwei *in-vivo* abspaltbare Reste enthalten, sogenannte Doppel-Prodrugs.

Unter einer *in-vivo* in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise ein Ester der Formel $-CO_2R^{11}$ zu verstehen, wobei

R^{11} Hydroxymethyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Heteroaryl, Cycloalkenyl, Heterocycloalkyl, C_1-C_3-Alkoxycarbonyl, 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol, -C(-Alkyl)(-Alkyl)-OC(O)-Alkyl, -CHC(O)NH(-Alkyl), -CHC(O)N(-Alkyl)(-Alkyl),

-Alkyl, vorzugsweise C_1-C_6-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl- oder n-Hexyl,

Cycloalkyl, vorzugsweise C_1-C_6-Cycloalkyl, besonders bevorzugt Cyclohexyl,

-(C_1-C_3-Alkyl)-aryl, vorzugsweise (C_1-C_3-Alkyl)-phenyl, besonders bevorzugt Benzyl,

-CHC(O)N(-Alkyl)(-Alkyl), vorzugsweise -CHC(O)N(-C_1-C_3-Alkyl)(-C_1-C_3-Alkyl), besonders bevorzugt -CHC(O)N$(CH_3)_2$,

-CH(-Alkyl)OC(O)-Alkyl, vorzugsweise -CH(-CH_3)OC(O)(-C_1-C_6-Alkyl), besonders bevorzugt -CH(-CH_3)OC(O)-Methyl, -CH(-CH_3)OC(O)-Ethyl, -CH(-CH_3)OC(O)-n-Propyl, -CH(-CH_3)OC(O)-n-Butyl oder -CH(-CH_3)OC(O)-t-Butyl, oder

-CH_2OC(O)-Alkyl, vorzugsweise –CH_2OC(O)(-C_1-C_6-Alkyl), besonders bevorzugt -CH_2OC(O)-Methyl, -CH_2OC(O)-Ethyl, -CH_2OC(O)-n-Propyl, -CH_2OC(O)-n-Butyl oder -CH_2OC(O)-t-Butyl,bedeutet.

Unter einer *in-vivo* in eine Sulfonamid- oder Aminogruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine der folgenden Gruppen zu verstehen:

-OH, -Formyl, -C(O)-Alkyl, -C(O)-Aryl, -C(O)-Heteroaryl, -CH_2OC(O)-Alkyl, -CH(-Alkyl)OC(O)-Alkyl, -C(-Alkyl)(-Alkyl)OC(O)-Alkyl,

-CO_2-Alkyl, vorzugsweise C_1-C_9-Alkoxy-carbonyl, besonders bevorzugt Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-,n-Butyloxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl-, n-Hexyloxycarbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, n-Heptyloxycarbonyl-, n-Octyloxycarbonyl- oder n-Nonyloxycarbonyl-,

-CO_2(-C_1-C_3-Alkyl)-Aryl, vorzugsweise -CO_2(-C_1-C_3-Alkyl)-Phenyl, besonders bevorzugt Benzyloxycarbonyl-,

-C(O)-Aryl, vorzugsweise Benzoyl-,

-C(O)-Heteroaryl, vorzugsweise Pyridinoyl- oder Nicotinoyl- oder

-C(O)-Alkyl, vorzugsweise -C(O)(-C_1-C_6-Alkyl), besonders bevorzugt 2-Methylsulfonylethoxycarbonyl-, 2-(2-Ethoxy)-ethoxycarbonyl-.

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor oder Fluor, insbesondere bevorzugt Fluor bezeichnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, Prodrugs, Doppel-Prodrugs und in Form der Tautomere, Salze, Solvate und Hydrate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure, oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol-, Ameisen-, Äpfel-, Benzoe-, Benzolsulfon-, Camphersulfon-, Essig-, Ethansulfon-, Glutam-, Malein-, Mandel-, Milch-, Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Succin-, *para*-Toluolsulfon-, Trifluoressig-, Wein-, Zitronen- oder Methansulfonsäure vorliegen.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe oder eine andere saure Gruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromato-

graphie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die Wirkung von Beta-3-Agonisten, insbesondere von selektiven Beta-3-Agonisten eine Rolle spielen.

Zu solchen Erkrankungen gehören beispielsweise:
Atherosklerose, Cholangitis, Gallenblasenerkrankung, chronische Zystitis, chronische Blasenentzündung; chronische Prostatitis, Zystospasmus, Depression, Duodenal Ulcus, Duodenitis, Dysmenorrhoe, erhöhter intraoculärer Druck und Glaucom, Enteritis, Ösophagitis, Magengeschwür, Gastritis, Magen-Darm Störungen verursacht durch Kontraktion(en) der glatten Muskulatur, Magen-Darm Störungen inkl. Magengeschwür, gastrointestinale Ulzerationen, gastrointestinale Geschwüre, Glaukom, Glukosurie, Hyperanakinesie, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hyperlipämie, arterielle Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Insulin Resistenz, intestinale Ulzerationen oder Dünndarm Geschwüre (inkl. Entzündliche Darmerkrankun-

gen, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Proktitis = Mastdarmentzündung), irritables Kolon und andere Erkrankungen mit erniedrigter Darmmotilität, Depression, Schwermut, Melancholie, Pollakisurie, häufiger Harndrang, nervlich bedingte neurogene Entzündung, neurogene Blasendysfunktion, neurogene Entzündung der Atemwege, neuropathische Blasendysfunktion, Nykturie , nicht spezifizierte Diarrhoe, Dumping Syndrom, Fettsucht, Fettleibigkeit, Pankreatitis, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magengeschwüre, Prostata Erkrankungen wie die benigne Prostatahyperplasie, Prostata Vergrößerung, Spasmus, Krampf, Diabetes mellitus Typ 2, Reizblase oder Konkrement der ableitenden Harnwege.

Außerdem sind zu nennen: Dranginkontinenz, Stressinkontinenz, Mischinkontinenz, überaktive Blase (OAB) in den Formen feuchte OAB oder trockene OAB, OAB mit imperativem Harndrang, verbunden mit oder ohne Dranginkontinenz, mit oder ohne erhöhter Miktionsfrequenz, mit oder ohne nächtlichem Wasserlassen, Dysurie, Nykturie, Pollakisurie, Restharnbildung. Unter diesen Indikationen ist OAB mit erhöhter Miktionsfrequenz, mit oder ohne Dranginkontinenz, mit oder ohne nächtlichem Wasserlassen bevorzugt.

Die Verbindungen können auch bei Leiden der Prostata oder des unteren Urogenitaltrakts verwendet werden. Zu den relevanten Erkrankungen zählen benigne Prostatahyperblasie (BPH), Prostatitis, insbesondere chronische abakterielle Prostatisis, neurogenen, muskulären oder bakteriellen Ursprungs, chronisches Schmerzsyndrom des Beckens, Beckenmyoneuropathie, Prostatodynie, LUTS (lower urinary tract symptons), obstruktive Blasenentleerungsstörungen (BOO) und/oder Prostatopathie.

Die erfindungsgemäße Verwendung zielt nicht nur auf die ursächliche Behandlung der genannten Indikationen, sondern auch auf die Behandlung der Begleitsymptome, insbesondere der damit ggf. verbundenen Schmerzen oder der Harnabführproblematik, Schmerzen und Unbehaglichkeitsgefühle in der Umgebung der Prostata oder des unteren Harntrakts einschließlich des Penis, Schmerzen bei der Erektion oder Ejakulation, Schmerzen bei der Defäkation, Erektionsstörungen.

Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Beta-3-Agonisten zur Behandlung von Obesitas, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, Harninkontenenz, irritables Kolon und andere Erkrankungen mit erniedrigter Darmmotilität oder Depression, insbesondere zur Behandlung von Diabetes und Obesitas.

Die Aktivität der beta-3-Agonisten kann beispielsweise in einem Lipolysetest ermittelt werden. Die Testmethode kann wie im folgenden beschrieben durchgeführt werden:

Adipocyten wurden aus ex vivo Fettgewebe durch Modifizierung einer Methode nach Rodbell isoliert (Rodbell, M. Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem* 239: 375-380, 1964). Herausgeschnittenes Fettgewebe wurde in kleine Stücke geschnitten und mit 1 mg/mL Collagenase in Krebs Ringer Puffer (KBR) enthaltend 6 mM Glucose and 2 % Albumin durch leichtes Schütteln über 30-40 min bei 37°C vermischt. Die Zellen wurden über ein Gaze filtriert, zweifach mit KRB gewaschen und jeweils 50-150g über 5 min zentrifugiert. 10µl der zentrifugierten Adipocyten wurden mit 90µl einer erfindungsgemäßen Verbindung (Agonisten) bei Konzentrationen zwischen 10^{-15} bis 10^{-4} M inkubiert. Die Agonisten wurden über 40 min bei 37°C inkubiert. Eine variierende Glycerolabgabe in das Medium zeigte eine aufgrund des zugesetzten Agonisten veränderte Fettzellenlipolyse an. Freigesetztes Glycerol wurde enzymatisch mit einem Kit von Sigma (Triglyceride (GPO Trinder) Reagent A; Cat. # 337-40A) ,wie im folgenden beschrieben, detektiert.
Glycerol wird von ATP über Glycerol Kinase phosphoryliert. Das resultierende Glycerol-1-phosphat wird durch Glycerolphosphat Oxidase zu Dihydroxyaceton phosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert. Dann entsteht durch die Peroxidase katalysierte Kupplung von Natrium- N-ethyl-N-(3-sulfopropyl)m-ansidin und 4-Aminoantipyrine ein Quinonimin Farbstoff. Der Farbstoff zeigt ein Absorptionsmaximum bei 540 nm. Die Absorption ist direkt proportional zur Glycerolkonzentration in den Proben.

Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, verwendet werden. Dazu gehören

beispielsweise Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolresorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin.
Insbesondere ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. AII Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, ß-Blocker, sowie anderen Modulatoren des adrenergen Systems oder Kombinationen daraus geeignet. Darüberhinaus sind Kombinationen mit Stimulatoren des adrenergen Systems über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1, beta 2 und beta 3 Rezeptoren besonders geeignet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 - 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und / oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.
Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und NatriumLaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal, insbesondere oral. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine, und dergleichen, enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.
Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.
Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeipiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	Tabletten	pro Tablette
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B) Tabletten

	pro Tablette
Wirkstoff	80 mg
Milchzucker	55 mg
Maisstärke	190 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	400 mg

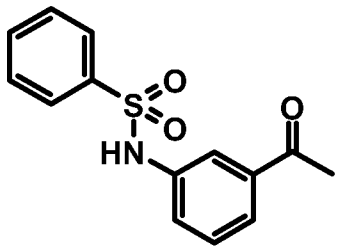
Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullenlösung

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 mL

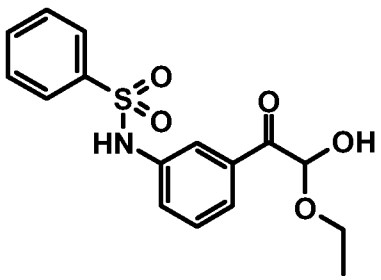
Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 - 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

Baustein 1: N-(3-Acetyl-phenyl)-benzolsulfonamid



Summa, Vincenzo; Petrocchi, Alessia; Pace, Paola; Matassa, Victor G.; Francesco, Raffaele De; Altamura, Sergio; Tomei, Licia; Koch, Uwe; Neuner, Philippe; J. Med. Chem.; 47; 1; 2004; 14 - 17.

Baustein 2: Synthese von N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxyacetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

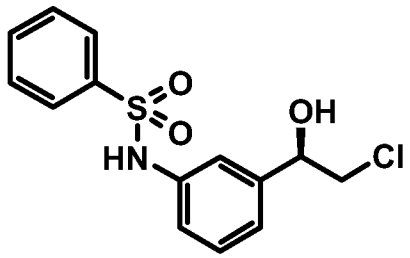


Zu einer Lösung von 1,65 g (6,00 mmol) N-(Acetylphenyl)benzolsulfonamid in 10 mL Dioxan wurde 1 mL Wasser, 1 g Aktivkohle und 2,66g (24 mmol) Selendioxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage bei 80°C gerührt und darauf am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 30 mL Ethanol gelöst und 4h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit in 100 mL Essigsäureethylester gelöst, mit gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 0,917 g (2,73 mmol, 46 %) N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxyacetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid als gelber Feststoff erhalten.

ESI MS $[M+H]^+$=336 ; R_f=0,21 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 1:1)

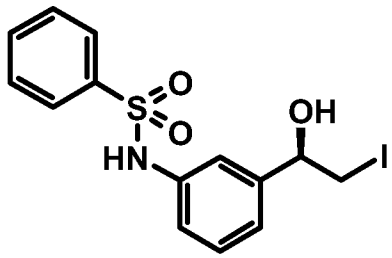
Baustein 3: Synthese von N-[3-(2-Chloro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (3 Stufen)

Stufe 1: Synthese von N-[3-(2-Chloro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid



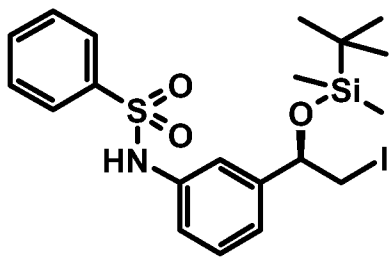
Zu 5,20 g (16,8 mmol) N-[3-(2-Chloro-acetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid in Tetrahydrofuran wurden bei -30°C 17,8 g (55,4 mmol) (-)-B-Chlorodiisopinocampheylboran [(-)-DIP-Chlorid] (gelöst in 20 mL Tetrahydrofuran) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Stunden (h) bei dieser Temperatur gerührt, darauf in eisgekühlte, gesättigte, wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester (95:5 -> 60:40)] gereinigt, wobei 4,40 g (14,1 mmol, 84%) (R)-N-[3-(2-Chloro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid erhalten wurden.
ESI MS $[(M-H)^-]$ = 310/12 (Cl); R_f = 0,15 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 2:1)]

Stufe 2: Synthese von N-[3-(2-Iodo-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid



Zu 9,65 g (31,0 mmol) N-[3-(2-Chloro-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid in 15 mL Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur 4,87 g (32,5 mmol) Natrium-
5 iodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Tage refluxiert und darauf und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit 500 mL Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 5%iger, wässriger Natriumthiosulfatlösung, Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösug gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am
10 Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 13,3 g (31,0 mmol, quantitativ) N-[3-(2-Iodo-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid als beiges Öl erhalten.
ESI MS $[M-H]^-$=402 ; R_f=0,45 (Kieselgel, Toluol/Essigsäureethylester 7:3)

15 Stufe 3: Synthese von N-{3-[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-iodo-ethyl]-phenyl} benzolsulfonamid

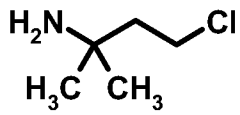


20 Zu 13,2 g (32,7 mmol) N-[3-(2-Iodo-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid, 13,7 (196 mmol) Imidazol und 0,04 g (0,33 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 83 mL Dimethylformamid wurden bei 0°C 14,8 g (98,2 mmol) tert-Butylchlorodimethylsilan (gelöst in 20 mL Toluol) über 30 Minuten (min) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 18h bei Raumtemperatur gerührt, mit 4 mL Methanol versetzt, 5 min bei

Raumtemperatur gerührt, mit 800 mL Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösug gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 16,9 g (31,0 mmol, quantitativ) N-{3-[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-iodo-ethyl]-phenyl}-benzolsulfonamid als gelbes Öl erhalten. ESI MS $[M-H]^-$=516 ; R_f=0,53 (Kieselgel, Toluol/Essigsäureethylester 9:1)

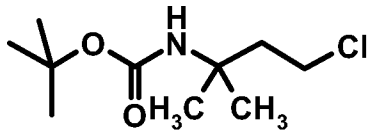
Baustein 4: (3-Chloro-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester (2 Stufen)

Stufe 1: Synthese von 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid



Zu einer Lösung von 53,0 g (514 mmol) 3-Amino-3-methyl-butanol in 255 mL Dichlormethan / Dimethylformamid (50/1) wurden bei 0°C langsam 48,7 mL (668 mmol) Thionylchlorid getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 1 h refluxiert und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand unter Rühren mit 50 mL Acetonitril versetzt. Es wurde filtriert und der erhaltene Feststoff 18 h bei 45°C getrocknet. Dabei wurden 67,9 g (430 mmol, 84 %) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid als farbloser Feststoff (60%ig) erhalten. Im nächsten Ansatz weiter umgesetzt.
ESI MS $[M+H]^+$=122/124 /Cl) ; R_f=0,52 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 90:10:1)

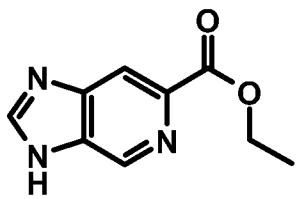
Stufe 2: Synthese von (3-Chloro-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester



Zu einer Lösung von 48,8 g (309 mmol) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid und 100 mL (718 mmol) Triethylamin in 900 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur portionsweise 101 g (218 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat gegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 4 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand in 250 mL Essigsäureethylester und 400 mL Wasser aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 45,3 g (204 mmol, 66 %) (3-Chloro-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

ESI MS $[M+H]^+$=222/224 (Cl) ; R_f=0,90 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

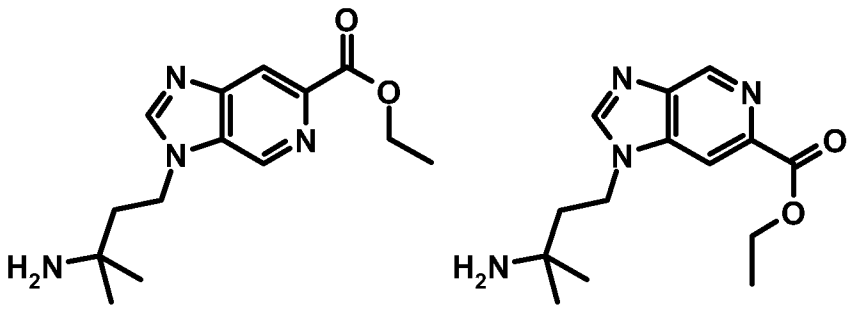
Baustein 5: Imidazo[4,5-c]pyridin-3-carbonsäureethylester



Imidazo[4,5-c]pyridin-3-carbonsäureethylester wurde entsprechend der Synthese des literaturbekannten Methylesters hergestellt: Guzman, Filadelfo; Cain, Michael; Larscheid, Paul; Hagen, Tim; Cook, James M.; et al.; J. Med. Chem.; 27; 5; 1984; 564-570.

ESI MS $[M+H]^+$=192 ; R_f=0,33 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)

Baustein 6 und 7: 3-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester und 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester

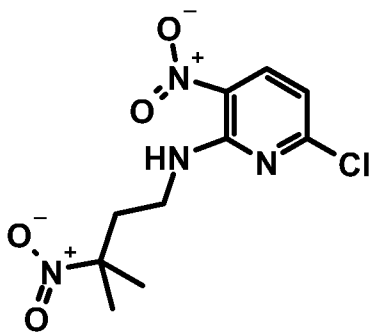


Zu 4,00 g (20,9 mmol) Imidazo[4,5-c]pyridin-3-carbonsäureethylester in 5 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydo-2(1H)-pyrimidon wurden bei 5°C 1,13 g (28,2 mmol) Natriumhydrid (60% in Mineralöl) gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit 6,96 g (31,4 mmol) (3-Chloro-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 0,774 g (2,10 mmol) Tertabutylammonium-iodid versetzt und 72 h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchlorid-lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Der Rückstand wurde in 30 mL Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1,5 h bei Raum-temperatur gerührt und darauf am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Reversed-Phase-Flashsäulenchromatographie {Varian Microsorb C18-Umkehrphase [Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure)/Wasser (0.13% Trifluoressig-säure) = 10:90 -> 100:0]} gereinigt, wobei 1,80 g (6,51 mmol, 21%) 3-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester und 1,20 g (4,33 mmol, 14%) 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure-ethylester als farblose Öle erhalten wurden.

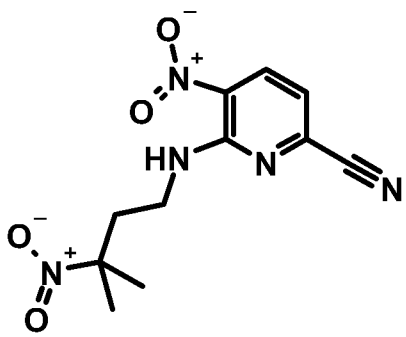
Baustein 7: 3-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure Ethylester (4 Stufen)

Stufe 1: Synthese von (6-Chloro-3-nitro-pyridin-2-yl)-(3-methyl-3-nitro-butyl)-amin



Zu 4,37 g (25,9 mmol) 3-Methyl-3-nitro-butylamin-Hydrochlorid und 7,29 mL (101 mmol) Triethylamin in 150 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur 5,00 g (25,9 mmol) 2,6-Dichlor-3-nitropyridin gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20h bei Raumtemperatur gerührt und darauf am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 7,45 g (25,8 mmol, quantitativ) (6-Chloro-3-nitro-pyridin-2-yl)-(3-methyl-3-nitro-butyl)-amin erhalten.
ESI MS $[M+H]^+$=288/290 (Cl) ; R_f=0,69 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 4:1)

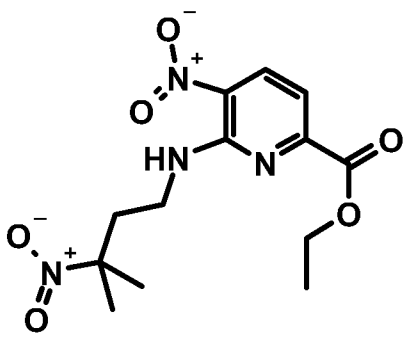
Stufe 2: Synthese von 6-(3-Methyl-3-nitro-butylamino)-5-nitro-pyridin-2-carbonitril



6,3 g (21,8 mmol) (6-Chloro-3-nitro-pyridin-2-yl)-(3-methyl-3-nitro-butyl)-amin und 3,91 g (43,6 mmol) Kupfer(I)cyanid wurden in 20 mL 1-Methyl-2-pyrrolidinon 24h bei 160°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, worauf ein Niederschlag ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Filterkuchen mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Kieselgel, Dichlormethan/Methanol (95/5)] gereinigt. Dabei wurden 2,9 g (10,4 mmol, 48%) 6-(3-Methyl-3-nitro-butylamino)-5-nitro-pyridin-2-carbonitril erhalten.

ESI MS $[M+H]^+$=280 ; R_f=0,53 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 4:1)

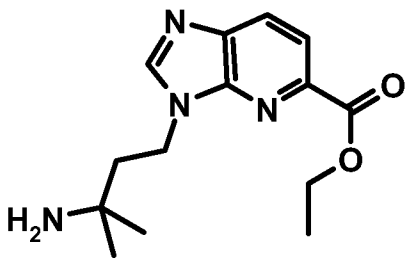
Stufe 3: Synthese von 6-(3-Methyl-3-nitro-butylamino)-5-nitro-pyridin-2-carbonsäureethylester



2,8 g (10,3 mmol) 6-(3-Methyl-3-nitro-butylamino)-5-nitro-pyridin-2-carbonitril und 90 mL (455 mmol) ethanolische Chlorwasserstofflösung (ca. 5M) wurden 20h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 3,4 g (10,4 mmol, quantitativ) 6-(3-Methyl-3-nitro-butylamino)-5-nitro-pyridin-2-carbonsäureethylester erhalten.

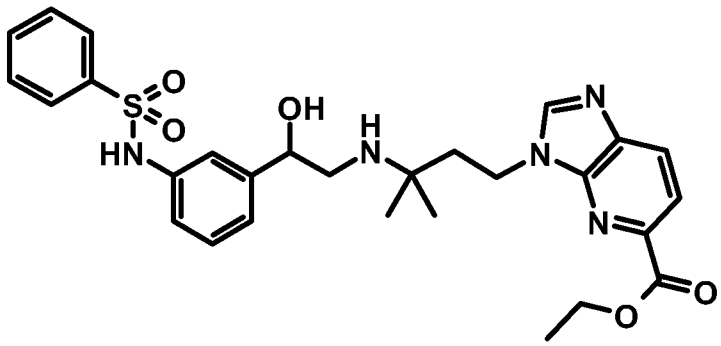
ESI MS $[M+H]^+$=327 ; R_f=0,58 (Kieselgel, Petrolether/Essigsäureethylester 4:1)

Stufe 4: Synthese von 3-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester



3,4 g (10,4 mmol) 6-(3-Methyl-3-nitro-butylamino)-5-nitro-pyridin-2-carbonsäure-ethylester, 0,30 g Palladium auf Kohle und 20 mL Methanol in 70 mL Essigsäureethylester wurden bei Raumtemperatur in einem Autoklaven bei 3 bar Wasserstoffatmosphäre 24 h geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in 70 mL Ethanol aufgenommen, mit 0,30 g Palladium auf Kohle versetzt und bei Raumtemperatur in einem Autoklaven bei 3 bar Wasserstoffatmosphäre 18h geschüttelt Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde mit 75 mL Armeisensäure versetzt und 3h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand durch Flashsäulenchromatographie [Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/ Ammoniak (99/0/1 –> 70/30/1)] gereinigt. Dabei wurden 2,00 g (7,24 mmol, 69%) 3-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester erhalten. ESI MS $[M+H]^+$=277 ; R_f=0,28 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol/Ammoniak 80:20:0,1)

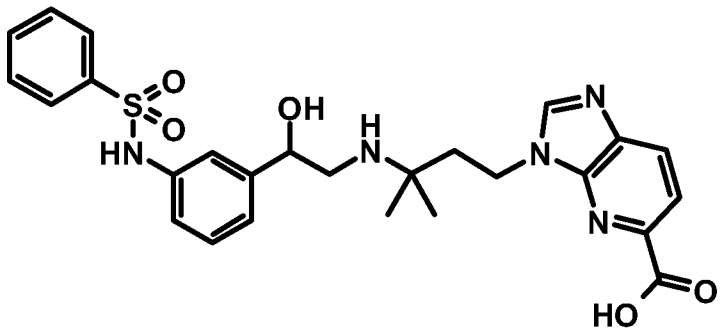
Beispiel 1: (R)-3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester



1,19 g (2,29 mmol) N-{3-[1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-iodo-ethyl]-phenyl} benzolsulfonamid, 0,70 g (2,52 mmol) 3-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester und 0,48 g (3,43 mmol) Kaliumcarbonat in 6,87 mL N,N-Dimethylacetamid wurden 75 min bei 120°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit Wasser und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Dichlormethan/Methanol (100/0 -> 90/10)] gereinigt. Dabei wurden 0,09 g silyliertes Zwischenprodukt erhalten. Dieses wurde in 1,0 mL Methanol und 0,5 mL Eisessig gelöst und mit 50mg Ammoniumfluorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18h bei Raumtemperatur gerührt und darauf am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Reversed-Phase-Flashsäulenchromatographie {Varian Microsorb C18-Umkehrphase [Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure)/ Wasser (0.13% Trifluoressigsäure) = 10:90 -> 100:0]} gereinigt. Dabei wurden 0,07 g (0,01 mmol, 4,0 %) 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester Trifluoracetat als farbloser Feststoff erhalten.

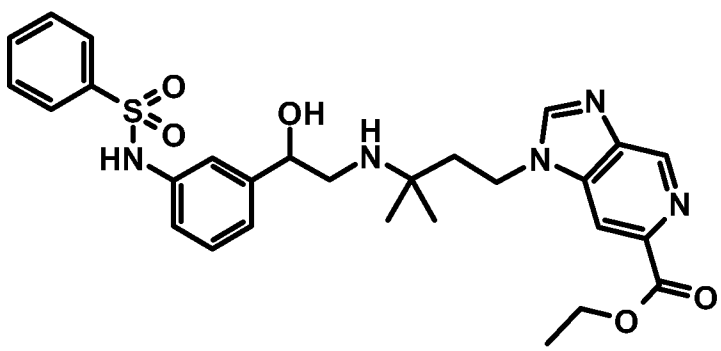
ESI MS $[M+H]^+$=552; R_f=0,36 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1)]

Beispiel 2: 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure



0,040 g (0,073 mmol) 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester wurden in 0,5 mL Ethanol gelöst und mit 1 mL Lithiumhydroxidlösung (2M in Wasser) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 14h bei Raumtemperatur gerührt und darauf am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Reversed-Phase-Flashsäulenchromatographie {Varian Microsorb C18-Umkehrphase [Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure)/Wasser (0.13% Trifluoressigsäure) = 10:90 -> 100:0]} gereinigt, wobei wurden 0,033 g (0,052 mmol, 71 %) 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure Trifluoracetat als farbloser Feststoff erhalten wurden.
ESI MS $[M+H]^+$=552 ; R_f=0,28 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol 90:10)

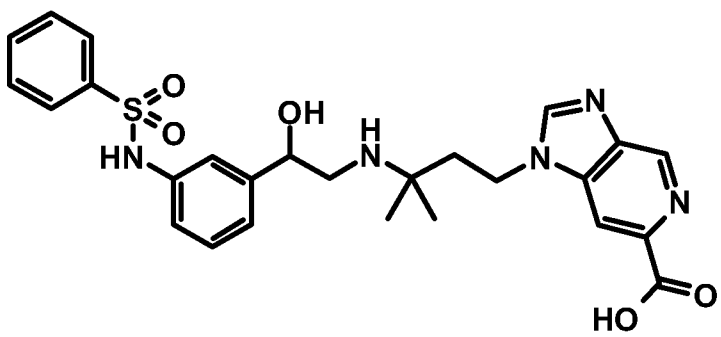
Beispiel 3: 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester



0,300 g (0,895 mmol) N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid und 0,370 g (1,34 mmol) 1-(3-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester wurden in 8 mL Ethanol gelöst und der er pH-Wert des Reaktionsgemisches mit Triethylamin auf 8-9 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h refluxiert, darauf auf 0°C gekühlt und mit 0,130 g (3,44 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in gesättigte, wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (100/0/0 -> 85/15/0,1)] gereinigt. Dabei wurden 0,120 g (0,218 mmol, 24 %) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester als farbloser Feststoff erhalten.

ESI MS $[M+H]^+$=524 ; R_f=0,37 (PR-18 F254, Acetonitril/Wasser/Eisessig 35:65:0,2)

Beispiel 4: 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure Trifluoracetat

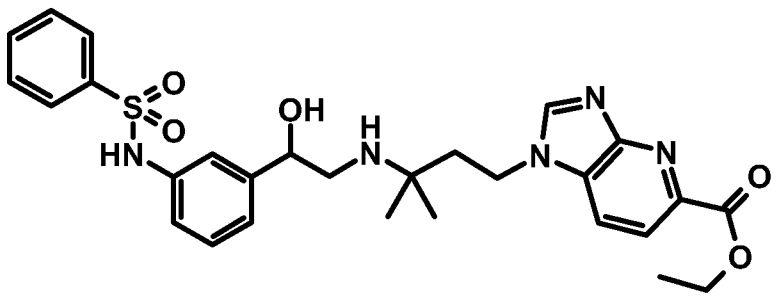


0,110 g (0,199 mmol) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester wurden in 1 mL Ethanol gelöst und mit 1 mL Lithiumhydroxidlösung (3M in Wasser) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 4N

Salzsäure neutralisiert und darauf durch Reversed-Phase-Flashsäulenchromatographie {Varian Microsorb C18-Umkehrphase [Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure)/Wasser (0.13% Trifluoressigsäure) = 10:90 -> 100:0]} gereinigt. Dabei wurden 0,085 g (0,133 mmol, 67 %) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure Trifluoracetat als farbloser Feststoff erhalten.

ESI MS $[M+H]^+$=524 ; R_f=0,5 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol/Ammoniak 80:20:0,1)

Beispiel 5: 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester

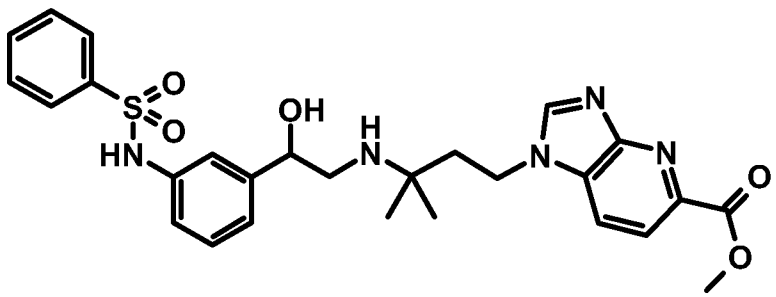


0.030 g (0,047 mmol) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure in 3 mL Ethanol wurden mit 1 mL gesättigter, ethanolischer Chlorwasserstofflösung versetzt und 3h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 mL gesättigte, wässrige Kaliumcarbonatlösung gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Reversed-Phase-Flashsäulenchromatographie {Varian Microsorb C18-Umkehrphase [Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure)/Wasser (0.13% Trifluoressigsäure) = 10:90 -> 100:0]} gereinigt. Dabei wurden 0,028 g (0,042 mmol, 89 %) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester Trifluoracetat als farbloser Feststoff erhalten.

ESI MS $[M+H]^+$=552 ; R_f=0,33 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

Beispiel 6: 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure (2 Stufen)

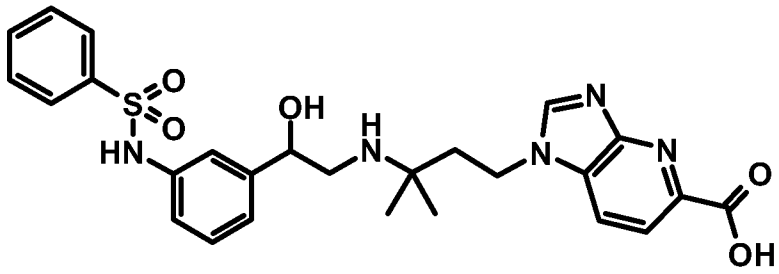
Stufe 1: 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäuremethylester



0,187 g (0,559 mmol) N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid und 0,220 g (0,839 mmol) 3-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäureethylester wurden in 5 mL Methanol gelöst und der pH-Wert des Reaktionsgemisches mit Triethylamin auf 8-9 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde 18h refluxiert, darauf auf 0°C gekühlt und mit 0,175 g (4,637 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in gesättigte, wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen. Die Phase wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/ Ammoniak (100/0/0 -> 85/15/0,1)] gereinigt. Dabei wurden 0,060 g (0,112 mmol, 20 %) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäuremethylester als farbloser Feststoff erhalten.

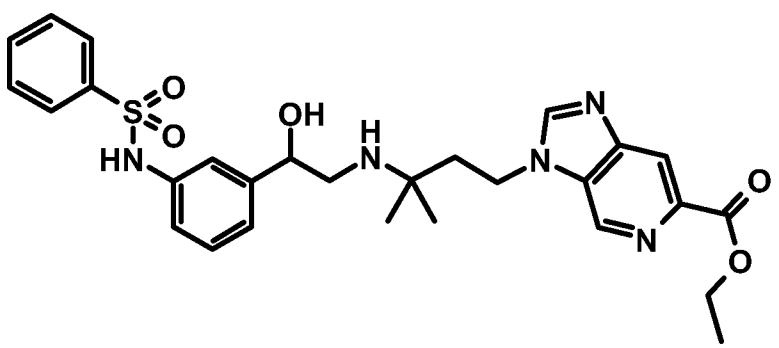
ESI MS $[M+H]^+$=538 ; R_f=0,27 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

Stufe 2: 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure



0,050 g (0,093 mmol) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäuremethylester wurden in 1,5 mL Methanol gelöst und mit 2 mL Lithiumhydroxidlösung (3M in Wasser) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 4N Salzsäure neutralisiert und darauf durch Reversed-Phase-Flashsäulenchromatographie {Varian Microsorb C18-Umkehrphase [Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure)/Wasser (0.13% Trifluoressigsäure) = 10:90 -> 100:0]} gereinigt. Dabei wurden 0,059 g (0,092 mmol, 99 %) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure Trifluoracetat als farbloser Feststoff erhalten. ESI MS $[M+H]^+$=524 ; R_f=0,5 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 80:20:0,1)

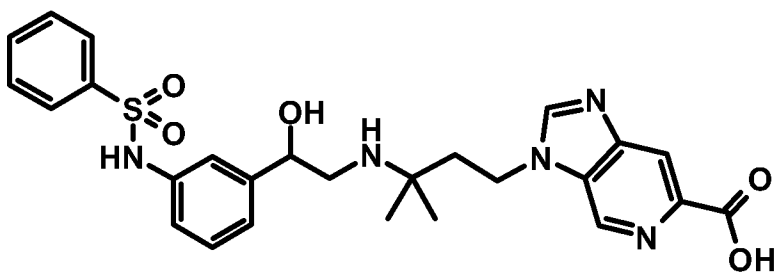
Beispiel 7: 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester



0,194 g (0,579 mmol) N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid und 0,600 g (0,869 mmol) 3-(3-tert-Butoxycarbonylamino-3-methyl-butyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester wurden in 5 mL Ethanol 18h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und darauf mit 0,175 g (4,64 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in gesättigte, wässrige Natriumcarbonatlösung gegossen. Die Phase wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Kieselgel, Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (100/0/0 -> 85/15/0,1)] gereinigt. Dabei wurden 0,060 g (0,109 mmol, 19 %) 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester als farbloser Feststoff erhalten.

ESI MS $[M+H]^+$=552; R_f=0,33 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol/Ammoniak 90:10:0,1)

Beispiel 8: 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure Trifluoracetat

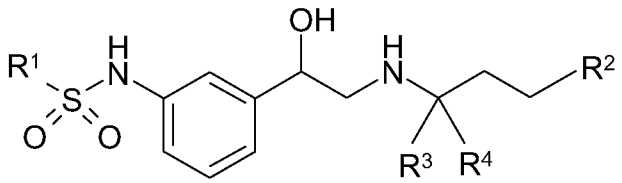


0,050 g (0,091 mmol) 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäureethylester wurden in 1,5 mL Ethanol gelöst und mit 2 mL Lithiumhydroxidlösung (3M in Wasser) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 4N Salzsäure neutralisiert und darauf durch Reversed-Phase-Flashsäulenchromatographie {Varian Microsorb C18-Umkehrphase [Acetonitril (0.1% Trifluoressig-

säure)/Wasser (0.13% Trifluoressigsäure) = 10:90 -> 100:0]} gereinigt. Dabei wurden 0,055 g (0,086 mmol, 95 %) 3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure Trifluoracetat als farbloser Feststoff erhalten. ESI MS $[M+H]^+$=524 ; R_f=0,5 (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol/Ammoniak 80:20:0,1)

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



(I),

in denen

R^1 eine C_{1-4}-Alkyl-, Thienyl-, Pyridyl- oder Phenylgruppe,

wobei die Phenylgruppe durch ein bis drei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder ein bis drei C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3}-Alkyloxy-, Trilfuormethoxy- oder Difluormethoxygruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sind,

R^2 eine Benzimidazolylgruppe, in der eine Methingruppe im Benzylteil durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und

welche zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Cyanogruppe oder eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann,

und R^3 und R^4, welche gleich oder verschieden sind, jeweils eine C_{1-3}-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die in den oben erwähnten Gruppen enthaltenen Alkylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

sowie deren Prodrugs, Tautomeren, Racemate, Enantiomere, Diastereomere, Solvate, Hydrate, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 eine Phenylgruppe,

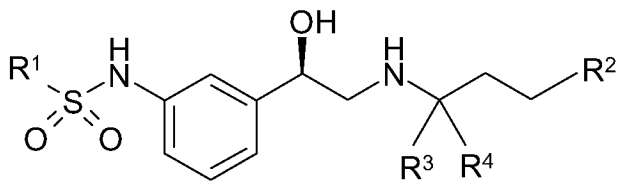
R^2 eine Benzimidazol-1-ylgruppe, in der eine Methingruppe im Benzylteil durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und

welche zusätzlich durch eine Carboxy- oder C_{1-4}-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert ist,

und R^3 und R^4 jeweils eine Methylgruppe bedeuten,

deren, Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

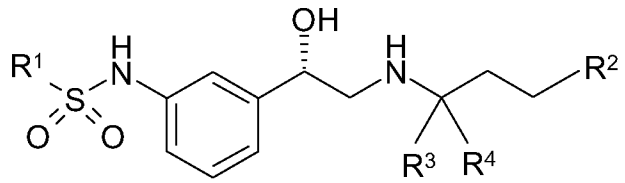
3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um das (R)-Enantiomer der Formel



(Ia)

handelt.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um das (S)-Enantiomer der Formel



(Ib)

handelt.

5. Folgende Verbindungen gemäß Anspruch 1:

3-{3-[(R)-2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure ethylester

3-{3-[(R)-2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure ethylester

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure ethylester

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-5-carbonsäure

3-{3-[(R)-2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure ethylester

3-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure

sowie deren Enantiomere und Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5.

7. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.

8. Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel mit selektiver beta-3-agonistischer Wirkung.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen.

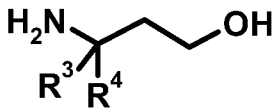
10. Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen, dadurch gekennzeichnet, daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 verabreicht.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder deren physiologisch verträgliche Salze und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antidiabetika, Inhibitoren der Protein-tyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, Lipidsenker, Cholesterolresorptionsinhibitoren HDL-erhöhende Verbindungen, Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas und Modulatoren oder

Stimulatoren des adrenergen Systems über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1, beta 2 und beta 3 Rezeptoren.

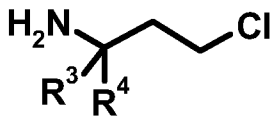
13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) gamäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

in denen

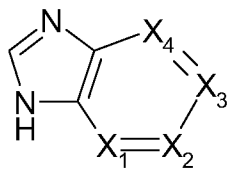
R^3 und R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweisen können, mittels eines Chlorierungsmittels in eine Verbindung der Formel (III)



(III)

überführt,

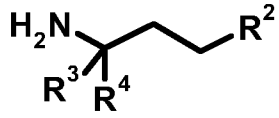
die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls mit einer Amino-Schutzgruppe versehen, mit einer Verbindung der Formel (IV),



(IV)

in der eine der Gruppen X_1 bis X_4 ein Stickstoffatom und die anderen drei Gruppen X_1 bis X_4 jeweils eine –CH= Gruppe bedeuten, und wobei die Verbindung der Formel (IV) zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine C_{1-3}-Alkyl-, Carboxy-, C_{1-4}-Alkyloxy-carbonyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann,

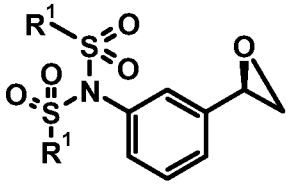
umgesetzt und das Produkt der Formel (V)



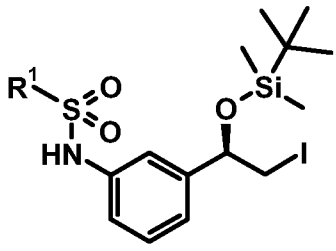
(V)

wobei R^2, R^3 und R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 11 angegebene Bedeutung aufweisen,

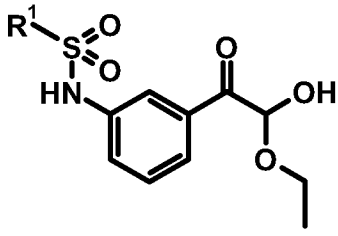
mit einer Verbindung der Formel (VIa), (VIb) oder (VIc)



(VIa)



(VIb)



(VIc)

wobei R^1 die in den Ansprüchen 1 bis 5 angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt wird und anschließend gegebenenfalls eine Desilylierung, Desulfonierung oder Enantiomerentrennung durchgeführt wird.