



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 38 470 A1** 2004.03.04

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 38 470.3**

(22) Anmeldetag: **22.08.2002**

(43) Offenlegungstag: **04.03.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 473/04**

**C07D 473/06, C07D 473/08**

(71) Anmelder:

**Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
55218 Ingelheim, DE**

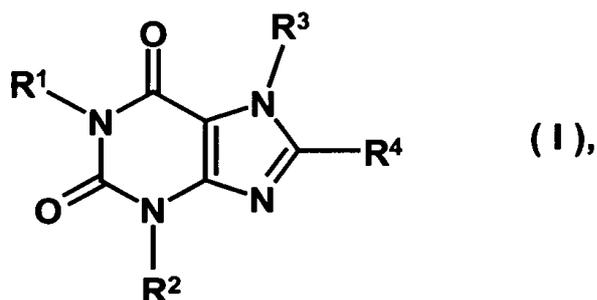
(72) Erfinder:

**Eckhardt, Matthias, Dipl.-Chem. Dr., 88400  
Biberach, DE; Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem.  
Dr., 88441 Mittelbiberach, DE; Langkopf, Elke,  
Dipl.-Chem. Dr., 88447 Warthausen, DE; Maier,  
Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE;  
Mark, Michael, Dr., 88400 Biberach, DE; Lotz, Ralf,  
Dipl.-Chem. Dr., 88433 Schemmerhofen, DE**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Neue Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel**

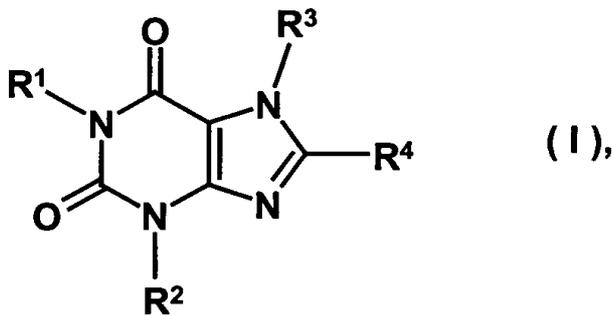
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

## Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] In der obigen Formel I bedeuten

R<sup>1</sup> eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> substituiert ist, wobei R<sup>10</sup> eine Formylaminogruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>6-9</sub>-Bicycloalkyl-carbonylamino- oder C<sub>6-9</sub>-Bicycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der

eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine Imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO- oder -NH-NH- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO-NH-, -NH-CO-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>6-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CH<sub>2</sub>-CN<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-CN<sub>2</sub>-NH-, -NH-CN<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- Gruppe ersetzt ist,

eine Cycloheptyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch Carbonylgruppen ersetzt sind,

eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-carbonylamino- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-sulfonylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-Gruppe oder

eine Heteroarylcarbonylamino-Gruppe bedeutet,

wobei die in den vorstehend erwähnten Gruppen enthaltenen Iminogruppen unabhängig voneinander durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können,

und R<sup>11</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyan-Gruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkynylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuran-ylmethyl- oder Tetrahydropyran-ylmethylgruppe,

eine Arylgruppe,  
eine Aryl-C<sub>1,4</sub>-alkylgruppe,  
eine Aryl-C<sub>2,3</sub>-alkenylgruppe,  
eine Arylcarbonyl-C<sub>1,2</sub>-alkylgruppe,  
eine Heteroaryl-C<sub>1,3</sub>-alkylgruppe,  
eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,  
eine C<sub>1,4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-Gruppe,  
eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-Gruppe,  
eine Aryl-D-C<sub>1,3</sub>-alkylgruppe, wobei D eine Sauerstoff oder Schwefelatom, eine Imino-, C<sub>1,3</sub>-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,  
eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte C<sub>1,4</sub>-Alkylgruppe, wobei  
R<sub>a</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1,3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1,3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,  
oder eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte C<sub>2,4</sub>-Alkylgruppe, wobei  
R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1,3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1,3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüsts isoliert ist,  
R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,  
eine durch eine Gruppe R<sub>c</sub> substituierte C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppe, wobei  
R<sub>c</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>3,7</sub>-Cycloalkylgruppe,  
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>5,7</sub>-Cycloalkenylgruppe,  
eine Arylgruppe oder  
eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C<sub>1,3</sub>-Alkyloxygruppe substituiert sein können,  
eine C<sub>3,8</sub>-Alkenylgruppe,  
eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe,  
eine C<sub>3,8</sub>-Alkinylgruppe,  
eine Arylgruppe oder  
eine Aryl-C<sub>2,4</sub>-alkenylgruppe,  
und  
R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1,3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,  
eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1,3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,  
eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1,2</sub>-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1,2</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,  
eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist, eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,  
eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1,3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,  
eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1,3</sub>-alkyl-, C<sub>1,3</sub>-Alkylamino-C<sub>1,3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1,3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino[1,4]diazepan-1-ylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl-aminogruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist, eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist, eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist, eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist und R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt, eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist und R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine durch den Rest R<sup>20</sup> substituierte Aminogruppe, in der R<sup>20</sup> eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, eine durch den Rest R<sup>20</sup> und eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R<sup>20</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, eine R<sup>19</sup>-C<sub>3-4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3-4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe, eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert ist, oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R<sub>n</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>n</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt, unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Fu-

ranyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe zu verstehen ist,  
 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,  
 oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinolinygruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,  
 oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxoindolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinoliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-iso-chinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazoliny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazoliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxochinazoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,  
 und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R<sub>n</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>n</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist,  
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinygruppen geradkettig oder verzweigt sein können,  
 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.  
 [0003] Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.  
 [0004] Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein;  
 desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.  
 [0005] Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxycarbonyl- oder C<sub>2-6</sub>-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

$$R_p\text{-CO-O-(R}_q\text{CR}_r\text{)-OH,}$$

in dem  
 R<sub>p</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>1-8</sub>-Alkyloxy-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,  
 R<sub>q</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und  
 R<sub>r</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,  
 unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarboxylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarboxylaminocarbonyl-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C<sub>1-6</sub>-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino- oder Perfluor-C<sub>1-6</sub>-alkylsulfonylamino-Gruppe  
 und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarboxylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkyloxycarbonyl- oder C<sub>1-16</sub>-Alkylcarboxyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Pro-

poxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkyloxycarbonylgruppe wie die Benzylloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>2-4</sub>-alkyloxycarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyloxy-C<sub>2-4</sub>-alkyloxycarbonyl-, R<sub>p</sub>-CO-O-(R<sub>q</sub>CR<sub>r</sub>)-O-CO-, C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-NH-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-CO-O-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-(R<sub>s</sub>CR<sub>t</sub>)-O-CO- Gruppe, in denen R<sub>p</sub> bis R<sub>t</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, R<sub>s</sub> und R<sub>t</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen darstellen, zu verstehen.

[0006] Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.-Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

[0007] Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie oben erwähnt definiert sind und

R<sup>4</sup> eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

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

[0008] Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup> eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R<sup>10</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>10</sup> eine Formylaminogruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>6-9</sub>-Bicycloalkyl-carbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der

eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff oder Schwefelatom oder durch eine Imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine (1,3-Dioxolanyl)-carbonylamino-, (1,4-Dioxanyl)-carbonylamino-, Morpholin-2-yl-carbonylamino-, Morpholin-3-ylcarbonylamino- oder Piperazin-2-yl-carbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO-O- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-carbonylamino- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-sulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-Gruppe oder

eine Pyridinylcarbonylamino-Gruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>4-6</sub>-Alkenylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe

und

R<sup>4</sup> eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

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

[0009] Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup> eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch eine Formylamino-Pyridinylcarbonylamino- oder Cyclopropylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe  
und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen

R<sup>1</sup> eine [2-(Cyclopropylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe  
und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0010] Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

(1) 1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(2) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(3) 1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(4) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(5) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(6) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(7) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und

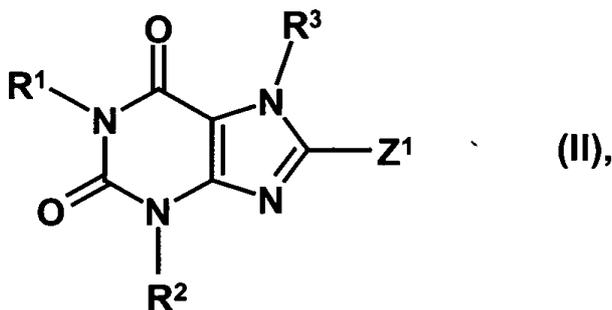
(8) 1-[2-(2-[[Pyridin-2-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0011] sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

[0012] Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> einer der eingangs erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und

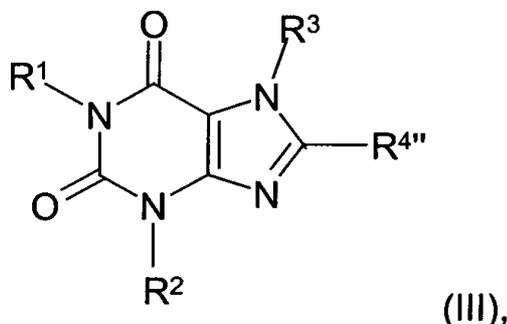
Z<sup>1</sup> eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe, wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel R<sup>4</sup>-H, in der R<sup>4</sup> einen der für R<sup>4</sup> eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpft ist.

[0013] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethyle-

ther oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B.: Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß desamins der allgemeinen Formel R<sup>4</sup>-H durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind und R<sup>4</sup> eine der eingangs für R<sup>4</sup> erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, gegebenenfalls gefolgt von einer nachträglichen Alkylierung der Imino-, Amino- bzw. C<sub>1-3</sub>-Alkylaminogruppe.

[0014] Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994.

[0015] Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt, die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und die Carbobenzyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

[0016] Die gegebenenfalls nachträgliche Einführung eines C<sub>1-3</sub>-Alkylrests kann mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung erfolgen.

[0017] Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

[0018] Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

[0019] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Grup-

- pen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.
- [0020] Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Imino- gruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.
- [0021] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.
- [0022] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.
- [0023] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.
- [0024] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.
- [0025] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primärenamins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.
- [0026] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.
- [0027] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, 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 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie 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.
- [0028] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen 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-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.
- [0029] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.
- [0030] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-

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, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

[0031] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VII).

[0032] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

[0033] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reihner et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

[0034] Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1% DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubiliertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC <sub>50</sub> [nM]
1	5
1(1)	11
1(2)	3
1(3)	4
1(4)	3
1(5)	3
1(6)	5

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(5) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

[0035] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Ar-

thritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

[0036] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. 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, Cholesterolesorptionsinhibitoren 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 oder  $\beta$ 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677.

[0037] Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

[0038] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg; und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4  $\times$  täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0039] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

#### Herstellung der Ausgangsverbindungen

##### Beispiel 1

1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]- 3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0040] Ein Gemisch aus 1.2 ml Ameisensäure und 2 ml Essigsäureanhydrid wird für 10 Minuten auf 60°C erhitzt. Dann wird 1 ml dieser Mischung zu 226 mg 1-[2-(2-Aminophenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin gegeben und das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid versetzt und langsam mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und ein-

geengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 186 mg (78% der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 594 [M+H]<sup>+</sup>

[0041] Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

$R_f$ -Wert: 0.23 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 578 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel II

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0042] hergestellt durch Behandeln von 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Eisenpulver in einem Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig (150:50:14) bei 90°C. Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 566 [M+H]<sup>+</sup>

[0043] Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 430, 432 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 552 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.62 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 432, 434 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel III

[0044]

1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0045] Zu 4.40 g 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin und 1.30 g Natriumcarbonat in 50 ml Dimethylsulfoxid werden bei 65°C 2.20 g 3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 16 h bei 65°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird es auf ein Gemisch aus 600 ml Wasser und 100 g Eis gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird in Diethylether gelöst, die Lösung getrocknet und eingeengt. Der braune, harzige Kolbenrückstand wird mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 3.30 g (54% der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.52 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 596 [M+H]<sup>+</sup> Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 550 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:2)

(3) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 552 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin Schmelzpunkt: 197-200°C Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.52 (Kieselgel, Essigester) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

(6) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 552 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel IV

## 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

[0046] Ein Gemisch aus 6.02 g 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin, 5.86 g 2-Brom-1-(2-nitro-phenyl)-ethanon und 5.00 g Kaliumcarbonat in 150 ml N,N-Dimethylformamid wird ca. 26 h bei 60°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das abgekühlte Reaktionsgemisch auf ein Gemisch aus 500 ml 1 N Natronlauge und 200 g Eis gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6.32 g (65 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 432, 434 [M+H]<sup>+</sup>

[0047] Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin R<sub>f</sub>-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 460, 462 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 462, 464 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(4) 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 580 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel V

[0048] 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin

[0049] Zu 10.56 g 3-Methyl-8-chlor-xanthin und 17 ml Hünigbase in 100 ml N,N-Dimethylformamid werden 5.87 ml 1-Brom-3-methyl-2-buten gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 10 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend mit 800 ml Wasser versetzt. Der entstandene helle Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol und Diethylether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 10.56 g (81% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 269, 271 [M+H]<sup>+</sup>

[0050] Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-Methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin R<sub>f</sub>-Wert: 0.72 (Kieselgel, Essigester) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 297, 299 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 3-Methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 299, 301 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel VI

1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0051] Ein Gemisch aus 242 mg

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 44 µl Pyridin in N,N-Dimethylformamid wird mit 39 µl Cyclopropancarbonsäurechlorid versetzt und 2 h bei 80°C gerührt. Dann werden nochmals 20 µl Pyridin und 30 µl Cyclopropancarbonsäurechlorid zugegeben. Nach weiteren 10 h bei 80°C wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Säule mit Cyclohexan/Essigester (7:3 auf 4:6) als Laufmittel gereinigt.

[0052] Ausbeute: 90 mg (33 % der Theorie) R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 3:7)

[0053] Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

[0054] (1)

1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 8:1:1) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 620 [M+H]<sup>+</sup>

[0055] (2) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)aminor phenyl]-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3) Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 620 [M+H]<sup>+</sup>

[0056] (3)

1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycar

bonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5) Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 618 [M+H]^+$

[0057] (4)

1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5) Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 618 [M+H]^+$

[0058] (5)

1-[2-(2-[(Pyridin-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester/Isopropanol = 14:3:3) Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 657 [M+H]^+$

#### Beispiel VII

1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0059] hergestellt durch Reduktion von 1-[2-(2-Nitro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit Natriumdithionit in einem Gemisch aus Methylglykol und Wasser (3:2) bei 100°C.  $R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 4:6)

[0060] Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten: (1) 1-[2-(2-Amino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.34 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5) Herstellung der Endverbindungen:

#### Beispiel 1

1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0061] Eine Lösung aus 180 mg 1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 4 ml Methylenchlorid wird mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 1 N Natronlauge leicht alkalisch gestellt und die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt und über eine Kieselgel-Säule gereinigt.

Ausbeute: 130 mg (87 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.38 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 494 [M+H]^+$

[0062] Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.35 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 100:100:0.1)

Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 534 [M+H]^+$

(2) 1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 478 [M+H]^+$

(3) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1) Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 520 [M+H]^+$

(4) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/ Trifluoressigsäure = 50:50:0.1) Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 520 [M+H]^+$

(5) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 518 [M+H]^+$

(6) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  $R_f$ -Wert: 0.14 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1) Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 518 [M+H]^+$

(7) 1-[2-(2-[(Pyridin-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin Massenspektrum (ESI+):  $m/z = 557 [M+H]^+$

[0063] Analog den vorstehenden Beispielen and anderen literaturbekanntem Verfahren können auch die fol-

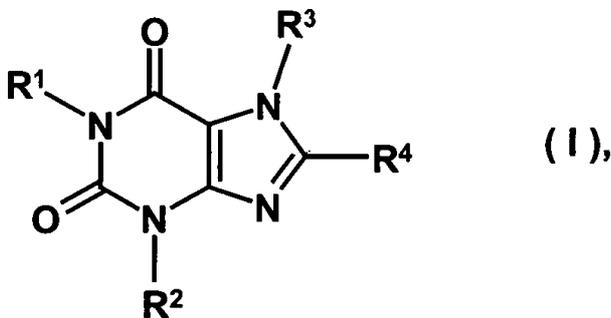
genden Verbindungen erhalten werden:

- [0064] (1) 1-(2-{2-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0065] (2) 1-(2-{2-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0066] (3) 1-(2-{2-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0067] (4) 1-(2-{2-[(Cycloheptylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0068] (5) 1-[2-(2-[(Bicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0069] (6) 1-[2-(2-[(Bicyclo[2.2.2]octan-1-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0070] (7) 1-[2-(2-[(1-Cyclobuten-1-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0071] (8) 1-[2-(2-[(1-Cyclopenten-1-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0072] (9) 1-[2-(2-[(1-Cyclohexen-1-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0073] (10) 1-[2-(2-[(2-Oxo-cyclohexan-1-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0074] (11) 1-[2-(2-[(2,6-Dioxo-cyclohexan-1-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0075] (12) 1-[2-(2-[(Tetrahydro-furan-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0076] (13) 1-[2-(2-[(Tetrahydro-furan-3-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0077] (14) 1-[2-(2-[(Tetrahydro-thiophen-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0078] (15) 1-[2-(2-[(Tetrahydro-thiophen-3-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0079] (16) 1-[2-(2-[(1-Oxo-tetrahydro-thiophen-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0080] (17) 1-[2-(2-[(1,1-Dioxo-tetrahydro-thiophen-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0081] (18) 1-[2-(2-[(Pyrrolidin-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0082] (19) 1-[2-(2-[(Pyrrolidin-3-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0083] (20) 1-[2-(2-[(Tetrahydro-pyran-2-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0084] (21) 1-[2-(2-[(1,3-Dioxolan-4-yl)carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- [0085] (22)

- 1-[2-(2-[[[1,4]Dioxan-2-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0086] (23) 1-[2-(2-[[Morpholin-2-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0087] (24) 1-[2-(2-[[Piperazin-2-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0088] (25) 1-[2-(2-[[5-Oxo-pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0089] (26) 1-[2-(2-[[6-Oxo-piperidin-2-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0090] (27) 1-[2-(2-[[2-Oxo-oxazolidin-4-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0091] (28) 1-[2-(2-[[Cyclopropylmethyl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0092] (29) 1-[2-(2-[[Pyridin-3-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0093] (30) 1-(2-{2-[[Cyclopropylsulfonyl]amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0094] (31) 1-(2-{2-[[Phenylsulfonyl]amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin  
 [0095] (32) 1-(2-{2-[[Benzylsulfonyl]amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

### Patentansprüche

#### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

R<sup>1</sup> eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> substituiert ist, wobei R<sup>10</sup> eine Formylaminogruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>6-9</sub>-Bicycloalkyl-carbonylamino- oder C<sub>6-9</sub>-Bicycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der

eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine Imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO- oder -NH-NH- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO-NH-, -NH-CO-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-O- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>6-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CH<sub>2</sub>-CN<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-CN<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-Gruppe ersetzt ist,

eine Cycloheptyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- oder -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine oder zwei Methylengruppen durch Carbonylgruppen er-

setzt sind,

eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-carbonylamino- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-sulfonylamino-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-, Arylsulfonylamino- oder  
Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-Gruppe oder

eine Heteroarylcarbonylamino-Gruppe bedeutet,

wobei die in den vorstehend erwähnten Gruppen enthaltenen Iminogruppen unabhängig voneinander durch  
eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können,

und R<sup>11</sup> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyan-  
gruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

eine C<sub>1-6</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuran-ylmethyl- oder Tetra-  
hydropyran-ylmethylgruppe,

eine Arylgruppe,

eine Aryl-C<sub>1-4</sub>-alkylgruppe,

eine Aryl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe,

eine Heteroaryl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethyl-  
gruppe,

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-Gruppe,

eine Aryl-D-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe, wobei D eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylimino-, Sulfi-  
nyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R<sub>a</sub> substituierte C--Alkylgruppe, wobei

R<sub>a</sub> eine Cyano-, Carboxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-al-  
kyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-yl-  
carbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

oder eine durch eine Gruppe R<sub>b</sub> substituierte C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>b</sub> eine Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkyloxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperi-  
din-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt  
und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüsts iso-  
liert ist,

R<sup>3</sup> eine C<sub>3-8</sub>-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R<sub>c</sub> substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe, wobei

R<sub>c</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte C<sub>5-7</sub>-Cycloalkenylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder  
Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder  
zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder durch eine Trifluormethyl-, Cy-  
an- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

eine C<sub>3-8</sub>-Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C<sub>3-6</sub>-Alkenylgruppe,

eine C<sub>3-8</sub>-Alkinylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C<sub>2-4</sub>-alkenylgruppe, und

R<sup>4</sup> eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder  
eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substi-  
tuiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-,  
C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei  
C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C<sub>1-2</sub>-Al-  
kyl-aminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl)-carbonyl-,

Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyanthiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,  
eine 3-Amino-Piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,  
eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,  
eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,  
eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe,  
eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino[1,4]diazepan-1-ylgruppe,  
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,  
eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl)-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,  
eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,  
eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine N-(C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-2</sub>-alkyl)-N-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituiert ist,  
eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist und R<sup>19</sup> eine Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminogruppe darstellt,  
eine R<sup>19</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert ist und R<sup>19</sup> durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C<sub>2-4</sub>-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,  
eine durch den Rest R<sup>20</sup> substituierte Aminogruppe, in der R<sup>20</sup> eine Azetidin-3-yl-, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können,  
eine durch den Rest R<sup>20</sup> und eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R<sup>20</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R<sup>20</sup> erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substitu-

iert sein können,

eine R<sup>19</sup>-C<sub>3,4</sub>-alkyl-gruppe, in der der C<sub>3,4</sub>-Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R<sup>19</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C<sub>1,3</sub>-Alkylamino- oder Di-(C<sub>1,3</sub>-alkyl)aminogruppe substituiert ist,

oder eine Azetidin-2-yl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-, Azetidin-3-yl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-2-yl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-, Piperidin-2-yl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-C<sub>1,2</sub>-alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl-C<sub>1,2</sub>-alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C<sub>1,3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein können, bedeuten,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R<sub>n</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>n</sub> ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C<sub>1,3</sub>-Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C<sub>1,3</sub>-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyll- oder Isochinolinyllgruppe zu verstehen ist, oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyll- oder Isochinolinyllgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxoindolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuran-yl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyll-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyll-, 1,2-Dihydro-1-oxo-iso-chinolinyll-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyll-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyll-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyll-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxochinazolinyll-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxalinyll-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxochinoxalinyll-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxophthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R<sub>n</sub> mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R<sub>n</sub> wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

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

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R<sup>4</sup> eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

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

## 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R<sup>1</sup> eine Phenylcarbonylmethylgruppe, in der der Phenylteil durch R<sup>10</sup> substituiert ist, wobei

R<sup>10</sup> eine Formylaminogruppe,

eine C<sub>3,7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino- oder C<sub>3,7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1,3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>6,9</sub>-Bicycloalkyl-carbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>5,7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der

eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder durch eine Imino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine (1,3-Dioxolanyl)-carbonylamino-, (1,4-Dioxanyl)-carbonylamino-, Morpholin-2-yl-carbonylamino-, Morpholin-3-ylcarbonylamino- oder Piperazin-2-yl-carbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>5,7</sub>-Cycloalkyl-carbonylamino-Gruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO- Gruppe ersetzt

ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylaminogruppe, in der eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe durch eine -NH-CO-O- Gruppe ersetzt ist,

eine C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-carbonylaminogruppe, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-carbonylamino- oder C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylcarbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-sulfonylamino-, Phenylsulfonylamino- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-Gruppe oder eine Pyridinylcarbonylaminogruppe bedeutet,

R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom,

oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe,

R<sup>3</sup> eine C<sub>4-6</sub>-Alkenylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe u

nd

R<sup>4</sup> eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine N-(2-Aminoethyl)-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-ethylamino-Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinygruppen geradkettig oder verzweigt sein können, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

#### 4. Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 3, in denen

R<sup>1</sup> eine Phenylcarbonylmethyl-Gruppe, in der der Phenylteil durch eine Formylamino-Pyridinylcarbonylamino- oder Cyclopropylcarbonylamino-Gruppe substituiert ist,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

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

#### 5. Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 4, in denen

R<sup>1</sup> eine [2-(Cyclopropylcarbonylamino)-phenyl]-carbonylmethyl-Gruppe,

R<sup>2</sup> eine Methylgruppe,

R<sup>3</sup> eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

R<sup>4</sup> eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

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

#### 6. Folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(2)

1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(3) 1-[2-(2-Formylamino-phenyl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,

(4) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(5) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(6) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(7) 1-(2-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-phenyl}-2-oxo-ethyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und

(8) 1-[2-(2-[[Pyridin-2-yl]carbonyl]amino)-phenyl]-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-((E)-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

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

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

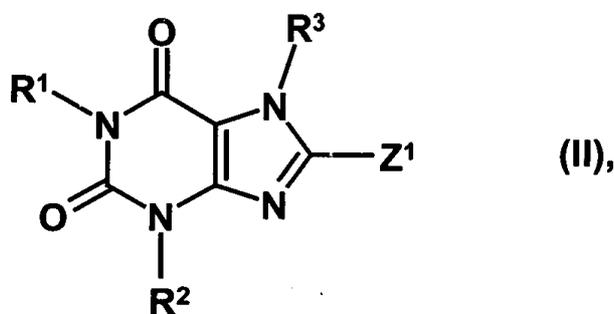
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  einer der in Anspruch 1 erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist eine Verbindung der allgemeinen Formel



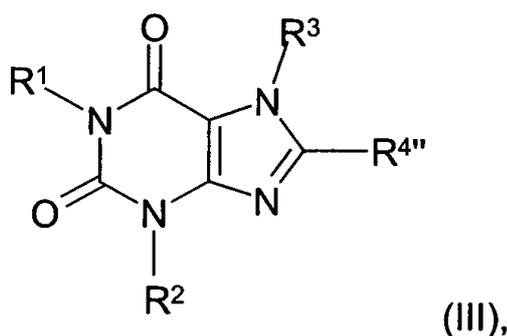
in der

$R^1$  bis  $R^3$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

$Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt,

mit einem Amin der allgemeinen Formel  $R^{4'}-H$ , in der  $R^{4'}$  einen der für  $R^4$  in Anspruch 1 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpft ist, umgesetzt wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

$R^{4''}$  eine der eingangs für  $R^4$  erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, geschützt und anschließend an der Imino-, Amino- bzw.  $C_{1-3}$ -Alkylaminogruppe gegebenenfalls alkyliert wird, und/oder anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

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

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in

DE 102 38 470 A1 2004.03.04

ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen