

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/073229 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61K 31/4375, A61P 3/10, C07D 215/54, C07F 9/00,
C07D 401/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/000363

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Januar 2005 (15.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 973.4 31. Januar 2004 (31.01.2004) DE
10 2004 033 405.6 10. Juli 2004 (10.07.2004) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DEFOSSA, Elisabeth [DE/DE]; Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). KADEREIT, Dieter [DE/DE]; Freiherr-vom-Stein-Str. 3, 63071 Offenbach (DE). RUF, Sven [DE/DE]; Parkstrasse 9, 65439 Flörsheim (DE). KLABUNDE, Thomas [DE/DE]; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt

(DE). SCHMOLL, Dieter [DE/DE]; Bolongarost. 101C, 65929 Frankfurt (DE). HERLING, Andreas [DE/DE]; Am Walberstück 5, 65520 Bad Camberg (DE). WENDT, Karl-Ulrich [DE/DE]; Wolfsgangstr. 21, 60433 Frankfurt (DE).

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

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

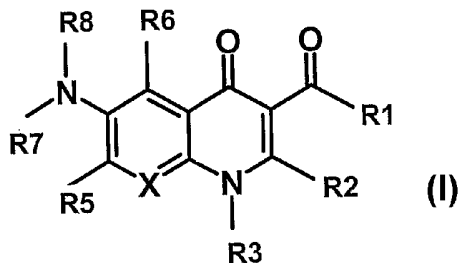
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 7-PHENYLAMINO-4-QUINOLONE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, METHODS FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 7-PHENYLAMINO-4-CHINOLON-3-CARBONSÄURE-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to 7-phenylamino-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives, the physiologically-acceptable salts and physiologically-functional derivatives thereof, also compounds of formula (I), where the groups have the given meanings and the physiologically-acceptable salts thereof. Said compound are suitable for use, for example, as medicaments for the prevention and treatment of type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 7-Phenylamino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamente zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.

WO 2005/073229 A1



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

I.

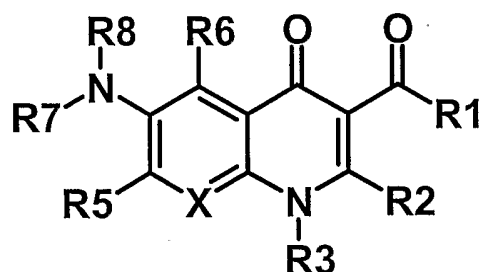
7-Phenylamino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

- 5 Die Erfindung betrifft 7-Phenylamino-4-chinolon-3-carbonsäure-Derivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (Link, Helmut; Bernauer, Karl; Englert Gerhard, Helvetica Chimica Acta 65(8), 1982,
10 2645-2667 und Bennet et al. J. Chem. Soc., 1949, 227-229).

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

- 15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

20

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl;

- 25 R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Phenyl oder Pyridyl durch R10 substituiert sein können;

- R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;
- 5 R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- R11 F, Cl, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;
- 10 X C-R4 oder N;
- R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 15 R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 20 R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- 25
- 30 Heteroalkyl heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann,

wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig
5 folgende Bedeutung haben:

X gleich N, R1 gleich OH, R2, R3, R4, R5 und R7 gleich H und R8 gleich unsubstituiertes Phenyl;

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

15

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl;

20

R3 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Phenyl oder Pyridyl durch R10 substituiert sein können;

25

R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;

R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

30

R11 F, Cl, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

- X C-R4 oder N;
- 5 R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 10 R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- 20 Heteroalkyl heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;
- 25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

30

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

- R2 H;
- R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert sein kann;
- 5 R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- X C-R4;
- 10 R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R5 H, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R6 H;
- R7 H;
- R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl;
- 20 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgende Bedeutung haben:
- 25 R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R2 H;
- 30 R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert ist;
- R10 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

X C-R4;

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

5

R5 F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

10

R7 H;

R8 Phenyl, wobei Phenyl ein bis zu fünf mal substituiert ist durch F, Cl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R8 gleich Phenyl ist und dieses zweifach mit F oder Cl in ortho und para Stellung substituiert oder dreifach mit F oder Cl in ortho, ortho und para Stellung substituiert ist.

20

Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R8 gleich Phenyl ist und dieses dreifach mit F oder Cl in ortho, ortho und para Stellung substituiert ist.

25

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

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 und Heteroalkyl können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

30

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

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

15

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

20

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

25

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

30

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

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

Unter einem Heteroarylrest wird ein Pyridinyl-, Pyrrolyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Imidazolyl-, Pyrazolyl-, Thiazolyl-, Thiophenyl- oder ein Furanylrest verstanden.

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

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I

selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

15 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt,

nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

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

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

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische
15 Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration
20 beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

25 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2003, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer
30 pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

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

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

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

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaqueside, verabreicht.

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

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

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

5

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

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

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

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

20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-

Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure

5 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-

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

15 Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

20 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder

25 Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

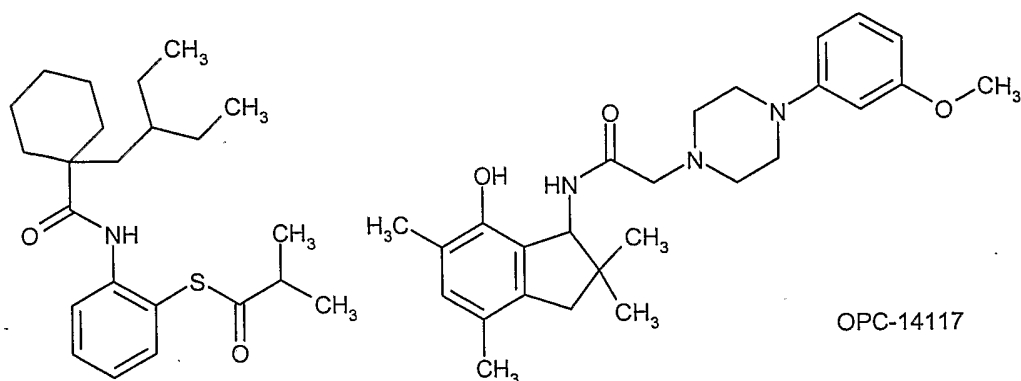
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

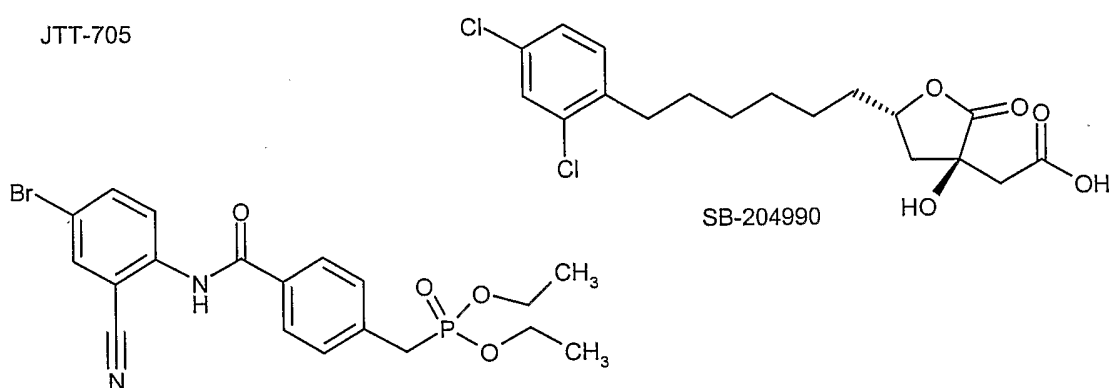
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, 5 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von 10 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als 15 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



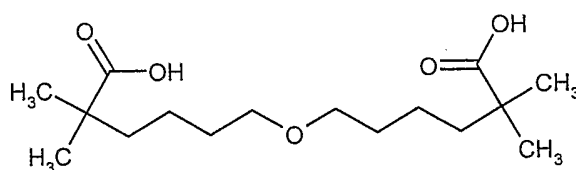
JTT-705

OPC-14117

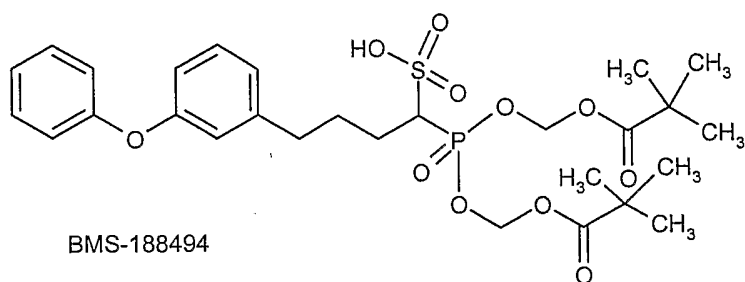


SB-204990

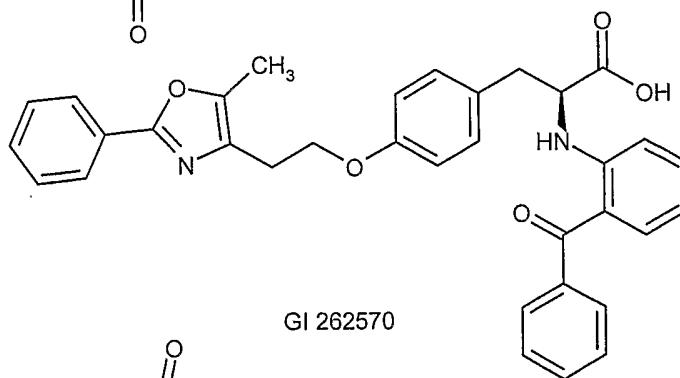
NO-1886



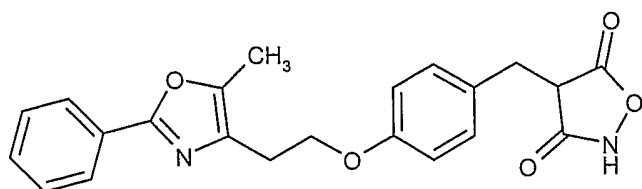
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



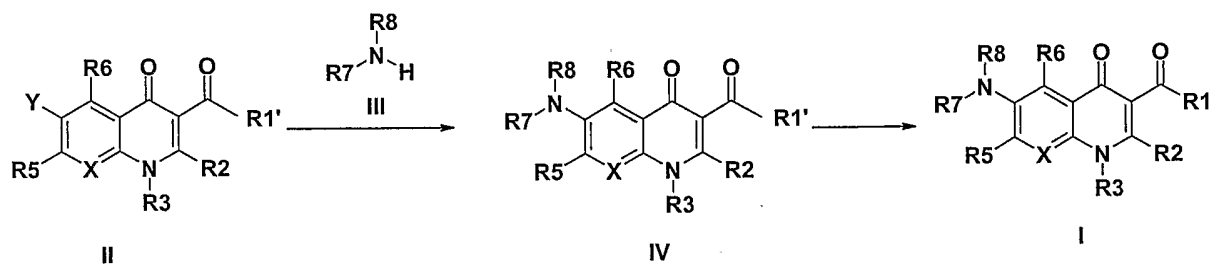
Die Herstellung der Verbindungen der Formel I ist in den folgenden Schemata beschrieben:

5

Verbindungen der Formel II werden unter Buchwald Bedingungen mit Aminen der Formel III zu den Verbindungen der Formel IV umgesetzt, in denen R1' die Bedeutung eines Esters hat. Y steht dabei für Br, I oder Triflat. Bei diesen Buchwaldbedingungen können Katalysatorsysteme mit Pd(OAc)₂ oder Pd₂(dba)₃ als Palladium-Quellen, BINAP, Xanthphos und DPPF als Liganden und Cs₂CO₃, K₃PO₄ oder NaO^tBu als Basen eingesetzt werden. Als Lösungsmittel kann beispielsweise Toluol, DME, Dioxan, THF oder DMF Verwendung finden. Die Reaktionsbedingungen können unter herkömmlicher Erwärmung oder Erwärmung und Reaktion in der Mikrowelle gewählt werden. (Literatur: Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805)

15 Eventuelle anschließende Verseifung der Verbindungen der Formel IV führt zu Verbindungen der Formel I.

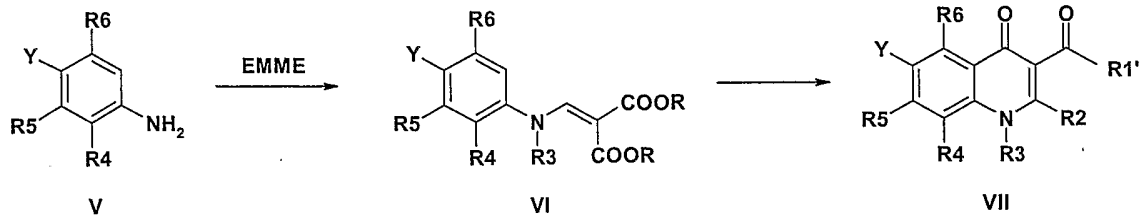
Schema 1:



20 Die Verbindungen der Formel II können nach verschiedenen allgemein bekannten Vorschriften, wie zum Beispiel in WO2002 048113, hergestellt werden. Zum einen können Verbindungen der allgemeinen Formel II in denen X ein Kohlenstoffatom darstellt aus den entsprechenden Anilinen der Formel V über die Gould Jacobs Route synthetisiert werden, wie in Schema 2 dargestellt. Die Alkylierung am Stickstoff kann an jeder beliebigen Stelle der Synthese durchgeführt werden.

25

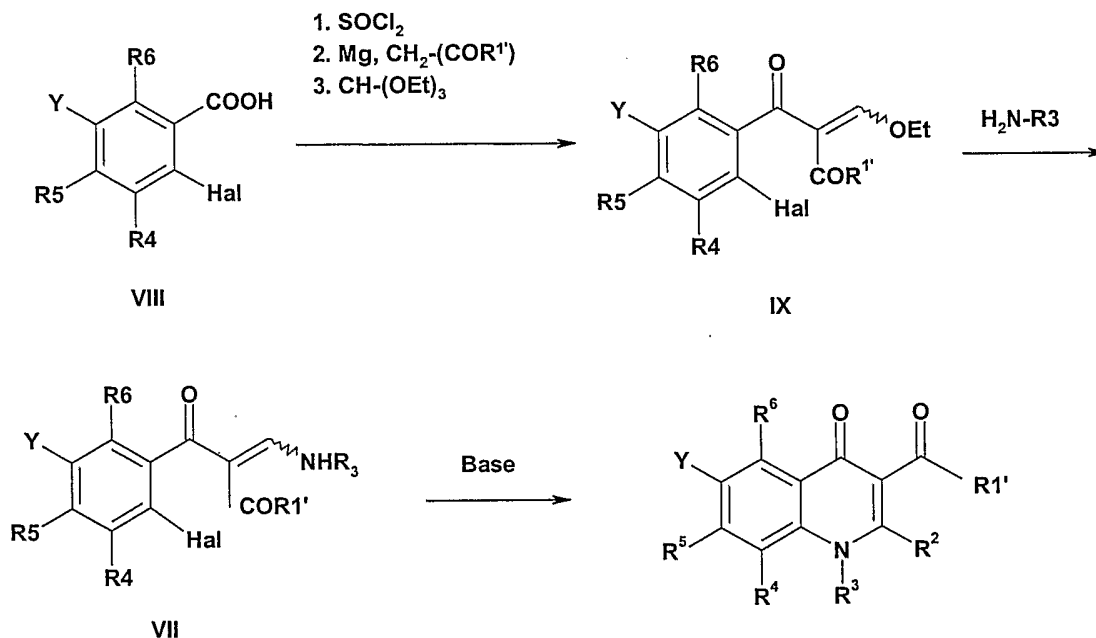
Schema 2:



Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein neues Herstellungsverfahren zur Herstellung der Chinolone der Formel I gemäß Schema 2, dadurch gekennzeichnet dass der Rest Y einen unsubstituierten oder substituierten Anilinrest darstellt.

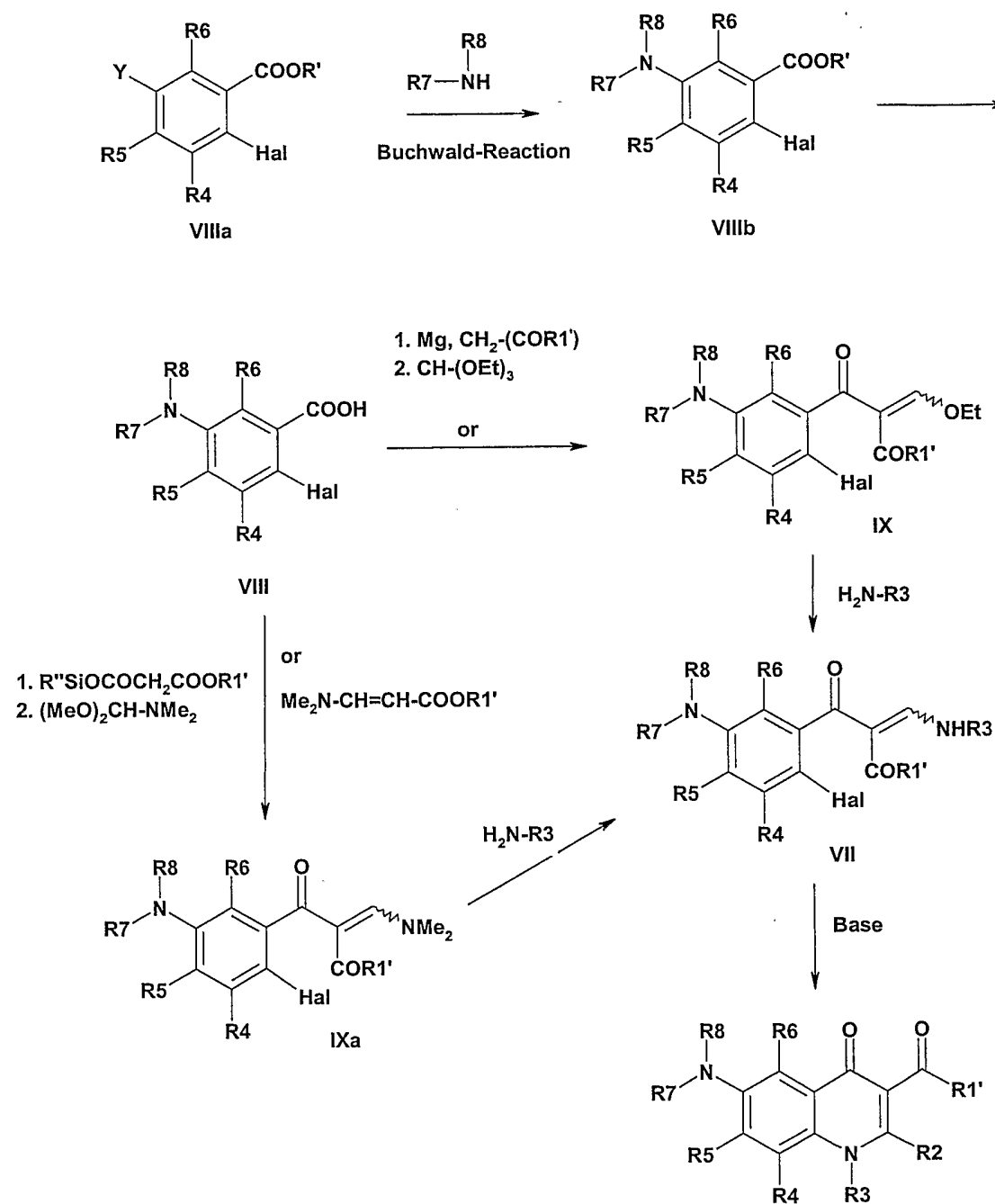
Zum anderen können Verbindungen der Formel II in denen X ein Kohlenstoffatom darstellt ausgehend von Carbonsäuren der allgemeinen Formel VIII durch Überführung in das Säurechlorid und Reaktion mit Malonsäureester und Orthoameisensäureester, der Umsetzung mit Aminen und anschließender Cyclisierung hergestellt werden (Schema 3).

Schema 3:



Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein neues Herstellungsverfahren zur Herstellung der Chinolone der Formel I gemäß Schema 3a, dadurch gekennzeichnet dass der Rest Y einen unsubstituierten oder substituierten Anilinrest darstellt.

Schema 3a:

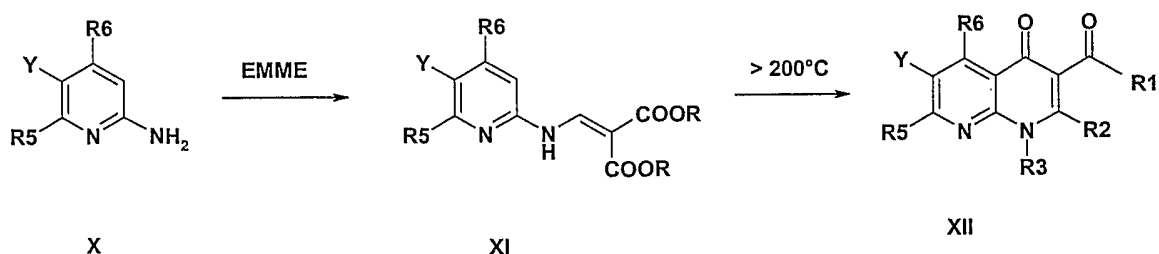


Bei dieser Herstellungsmethode werden Verbindungen der Formel VIIIa unter Buchwaldbedingungen (siehe oben) mit Anilinen der allgemeinen Formel R⁷R⁸-NH zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIIIb umgesetzt, wobei R' ein Wasserstoffatom oder einen leicht spaltbaren Ester-Rest darstellt. Bei Bedarf wird der Ester VIIIb zu Verbindungen der Formel VIII unter Wahl der geeigneten Bedingungen gespalten. Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können wie in Schema 3 beschrieben über die Verbindungen der Formel IX und VII zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Oder aber Verbindungen der allgemeinen Formel VIII werden in das Säurechlorid überführt und mit 3-Dimethylamino-acrylsäureestern oder durch Umsetzung mit Silylmalonsäureestern und anschließender Umsetzung mit Dimethylacetal-dimethylformamid zu Verbindungen der allgemeinen Formel IXa umgesetzt. Verbindungen der allgemeinen Formel IXa können durch Umsetzung mit Aminen H₂N-R₃ und anschließendem basischen Ringschluss in Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Verbindungen der Formel II in denen X ein Stickstoffatom darstellt können nach Schema 4 dargestellt werden:

Schema 4:



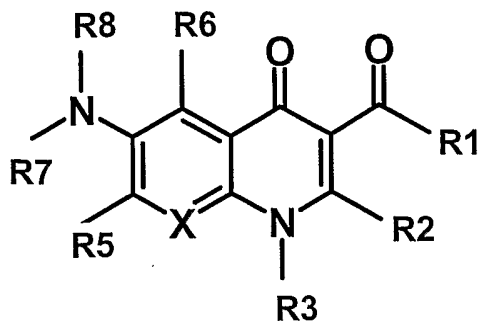
25

2-Amino-pyridine werden durch Erwärmen mit EMME zu den Verbindungen des Strukturtyps XI umgesetzt. Diese cyclisieren zu den gewünschten Naldixinsäurederivaten XII bei Temperaturen über 200°C in einem geeigneten

Lösungsmittel wie DOWTHERM A oder Diphenylether. Die Cyclisierung gelingt nur dann in der oben beschriebenen Form wenn der Substituent R5 kein Wasserstoffatom darstellt. (Literatur: Edmont, Rocher, Plisson, Chenault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 1831)

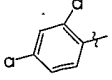

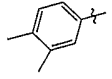
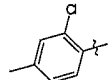
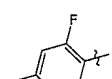
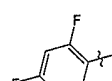
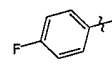
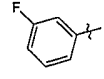
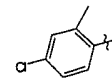
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.


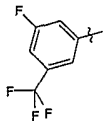

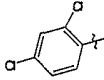

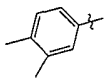

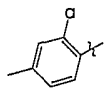
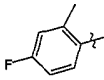
Tabelle 1:

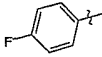

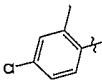

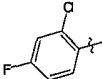
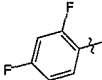
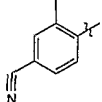
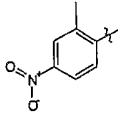
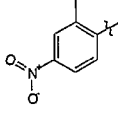


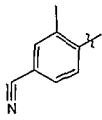
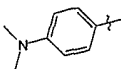
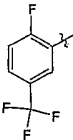
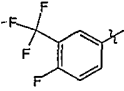



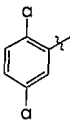
5

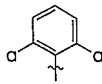
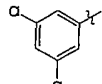
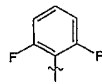
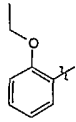
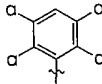
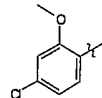
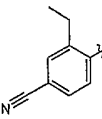
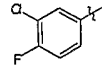
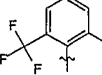
Beispiel- Nummer	R1	R2	R3	X	R5	R6	R7	R8
1	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
2	OH	H	Et	N	Me	H	H	
3	OH	H	Et	N	Me	H	H	
4	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
5	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
6	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

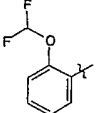

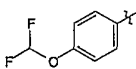
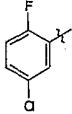
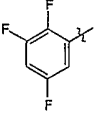
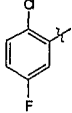
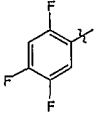

7	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
8	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
9	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
10	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
11	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
12	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
13	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
14	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
15	OEt	H	Et	N	Me	H	H	



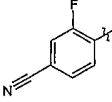

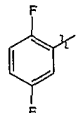


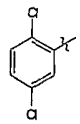
16	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
17	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
18	OH	H	Et	N	Me	H	H	
19	OH	H	Et	N	Me	H	H	
20	OH	H	Et	N	Me	H	H	
21	OH	H	Et	N	Me	H	H	
22	OH	H	Et	N	Me	H	H	
23	OH	H	Et	N	Me	H	H	
24	OH	H	Et	N	Me	H	H	

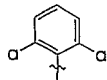
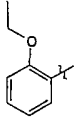
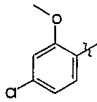
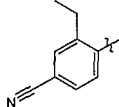
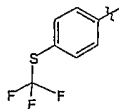

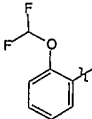
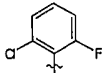
25	OH	H	Et	N	Me	H	H	
26	OH	H	Et	N	Me	H	H	
27	OH	H	Et	N	Me	H	H	
28	OH	H	Et	N	Me	H	H	
29	OH	H	Et	N	Me	H	H	
30	OH	H	Et	N	Me	H	H	
31	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
32	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
33	OH	H	Et	N	Me	H	H	

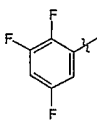
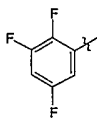

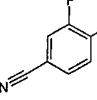
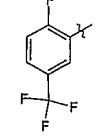



34	OH	H	Et	N	Me	H	H	
35	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
36	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
37	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
38	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
39	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
40	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
41	OEt	H	Et	N	Me	H	H	

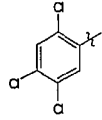
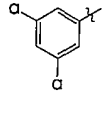
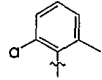
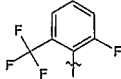
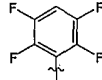
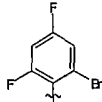
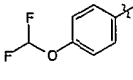
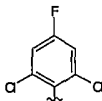
42	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
43	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
44	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
45	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
46	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
47	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
48	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
49	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
50	OEt	H	Et	N	Me	H	H	


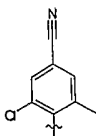
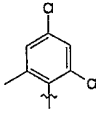
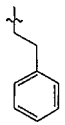
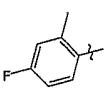

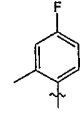
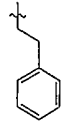
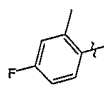

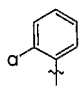

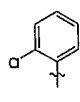
51	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
52	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
53	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
54	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
55	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
56	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
57	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
58	OEt	H	Et	N	Me	H	H	


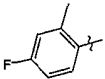
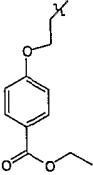
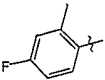
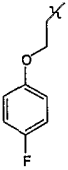
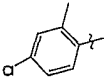
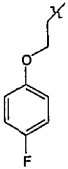
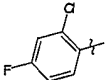
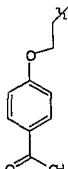
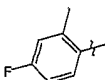
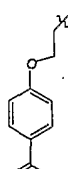
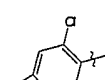
59	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
60	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
61	OEt	H	Et	N	Me	H	H	
62	OH	H	Et	N	Me	H	H	
63	OH	H	Et	N	Me	H	H	
64	OH	H	Et	N	Me	H	H	
65	OH	H	Et	N	Me	H	H	
66	OH	H	Et	N	Me	H	H	

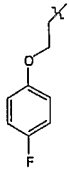
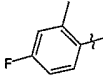
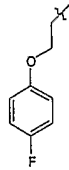
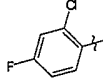

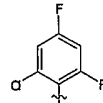

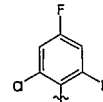

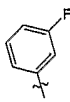
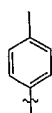
67	OH	H	Et	N	Me	H	H	
68	OH	H	Et	N	Me	H	H	
69	OH	H	Et	N	Me	H	H	
70	OH	H	Et	N	Me	H	H	
71	OH	H	Et	N	Me	H	H	
72	OH	H	Et	N	Me	H	H	
73	OH	H	Et	N	Me	H	H	
74	OH	H	Et	N	Me	H	H	

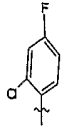


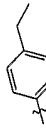



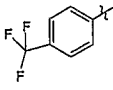
75	OH	H	Et	N	Me	H	H	
76	OH	H	Et	N	Me	H	H	
77	OH	H	Et	N	Me	H	H	
78	OH	H	Et	N	Me	H	H	
79	OH	H	Et	N	Me	H	H	
80	OH	H	Et	N	Me	H	H	
81	OH	H	Et	N	Me	H	H	
82	OH	H	Et	N	Me	H	H	

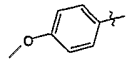
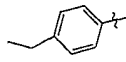


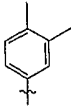



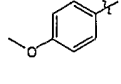
83	OH	H	Et	N	Me	H	H	
84	OH	H	Et	N	Me	H	H	
85	OH	H	Et	N	Me	H	H	
86	OH	H	Et	N	Me	H	H	
87	OH	H	Et	N	Me	H	H	
88	OH	H	Et	N	Me	H	H	
89	OH	H	Et	N	Me	H	H	
90	OH	H	Et	N	Me	H	H	

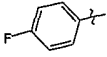

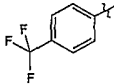
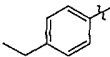
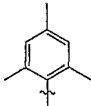
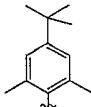
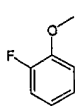
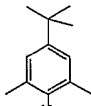
91	OH	H	Et	N	Me	H	H	
92	OH	H	Et	N	Me	H	H	
93	OH	H	Et	N	Me	H	H	
94	OEt	H		N	Me	H	H	
95	OEt	H		N	Me	H	H	
96	OH	H		N	Me	H	H	
97	OEt	H		N	Me	H	H	
98	OH	H		N	Me	H	H	

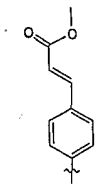
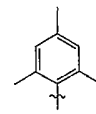
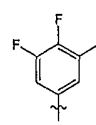
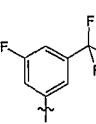
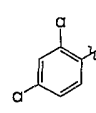
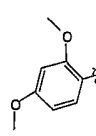
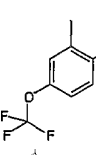
99	OH	H		N	Me	H	H	
100	OEt	H		N	Me	H	H	
101	OEt	H		N	Me	H	H	
102	OEt	H		N	Me	H	H	
103	OH	H		N	Me	H	H	
104	OH	H		N	Me	H	H	


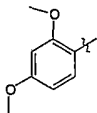
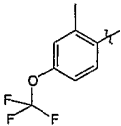

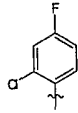
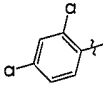
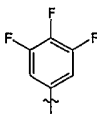

105	OEt	H		N	Me	H	H	
106	OH	H		N	Me	H	H	
107	OEt	H		N	Me	H	H	
108	OH	H		N	Me	H	H	
109	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
110	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
111	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

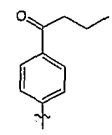
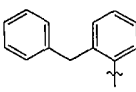
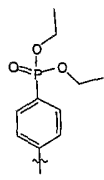
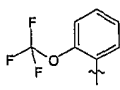
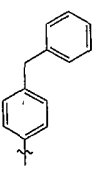
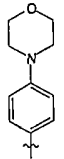
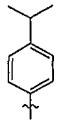
112	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
113	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
114	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
115	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
116	OH	H	Me	CH	H	H	H	
117	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
118	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
119	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

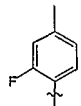
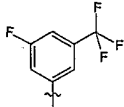

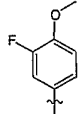

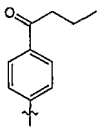
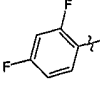
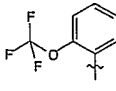
120	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
121	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
122	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
123	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
124	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
125	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
126	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
127	OH	H	Me	CH	H	H	H	
128	OH	H	Me	CH	H	H	H	

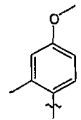
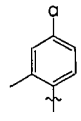
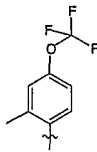
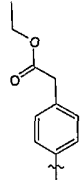
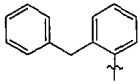


129	OH	H	Me	CH	H	H	H	
130	OH	H	Me	CH	H	H	H	
131	OH	H	Me	CH	H	H	H	
132	OH	H	Me	CH	H	H	H	
133	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
134	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
135	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
136	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

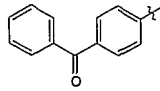
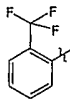

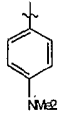
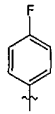
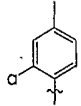
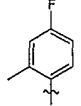
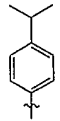
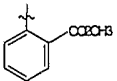
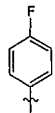
137	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
138	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
139	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
140	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
141	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
142	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
143	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

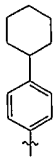
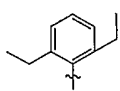
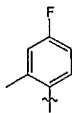
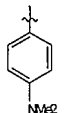
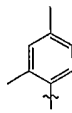
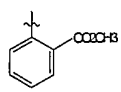
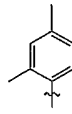
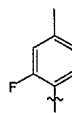
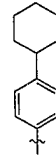
144	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
145	OH	H	Me	CH	H	H	H	
146	OH	H	Me	CH	H	H	H	
147	OH	H	Me	CH	H	H	H	
148	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
149	OH	H	Me	CH	H	H	H	
150	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
151	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

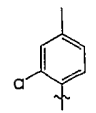
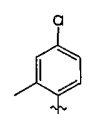
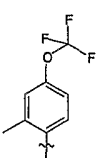



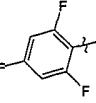
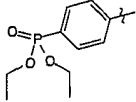
152	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
153	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
154	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
155	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
156	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
157	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
158	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

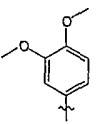
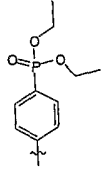
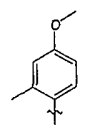
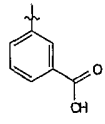

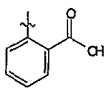
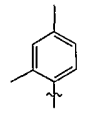
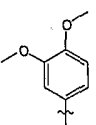
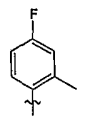
159	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
160	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
161	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
162	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
163	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
164	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
165	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
166	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	


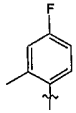
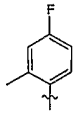

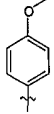
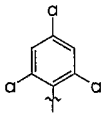
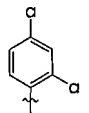
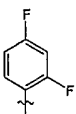

167	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
168	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
169	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
170	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
171	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
172	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
173	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

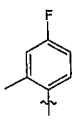

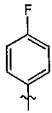
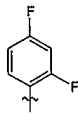

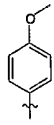

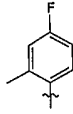

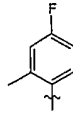
174	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
175	OMe	H	Me	CH	H	H	H	
176	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
177	OEt	H		CH	H	H	H	
178	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
179	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
180	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
181	OEt	H		CH	H	H	H	

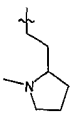
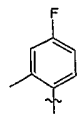
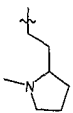
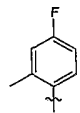
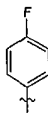
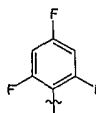
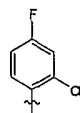
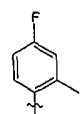
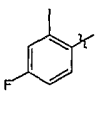
182	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
183	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
184	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
185	OEt	H		CH	H	H	H	
186	OEt	H		CH	H	H	H	
187	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
188	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

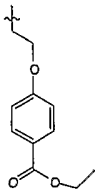

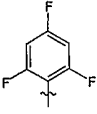
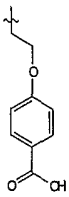


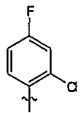
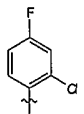
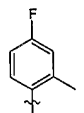
189	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
190	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
191	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
192	OH	H	Me	CH	H	H	H	
193	OH	H	Me	CH	H	H	H	
194	OH	H	Me	CH	H	H	H	
195	OH	H	Me	CH	H	H	H	
196	OH	H	Me	CH	H	H	H	

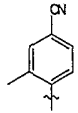

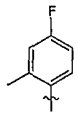
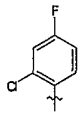
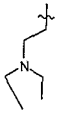
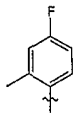
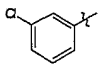
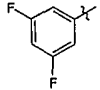
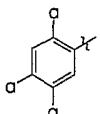
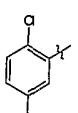
197	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
198	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
199	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
200	OEt	H		CH	H	H	H	
201	OH	H		CH	H	H	H	
202	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
203	OEt	H	Et	C-Me	H	H	H	

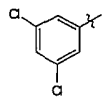
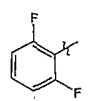
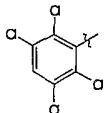
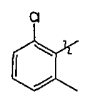
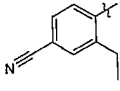
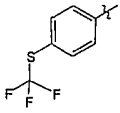
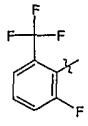
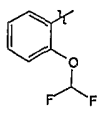
204	OEt	H		C-Me	H	H	H	
205	OH	H	H	C-Me	H	H	H	
206	OMe	H	Et	CH	Cl	H	H	
207	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
208	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
209	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
210	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
211	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

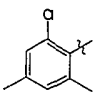
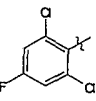
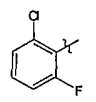
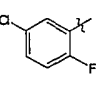
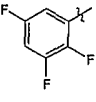
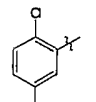
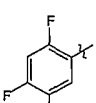
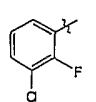
212	OEt	H	H	C-Me	H	H	H	
213	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
214	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
215	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
216	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
217	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
218	OEt	H		CH	H	H	H	
219	OH	H		CH	H	H	H	

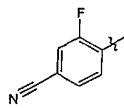
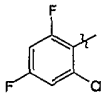
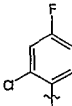
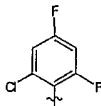
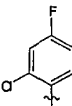
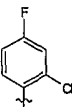
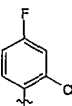
220	OEt	H		CH	H	H	H	
221	OH	H		CH	H	H	H	
222	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
223	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
224	OEt	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	
225	OEt	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	
226	OMe	H	Me	CH	H	H	H	

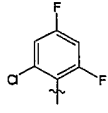
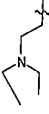
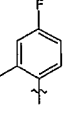
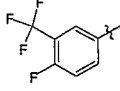
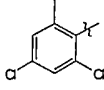



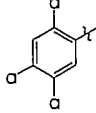
227	OEt	H		CH	H	H	H	
228	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
229	OH	H		CH	H	H	H	
230	OH	H	Me	CH	H	H	H	
231	OEt	H	Et	CH	F	H	H	
232	OH	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	
233	OH	H	Et	C- OCF ₃	H	H	H	



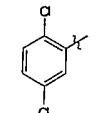

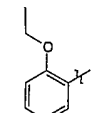



234	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
235	OH	H		CH	Cl	H	H	
236	OH	Me	Et	CH	H	H	H	
237	OEt	H		CH	H	H	H	
238	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
239	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
240	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
241	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

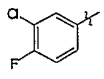
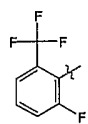
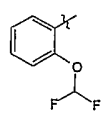
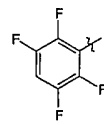



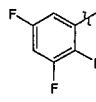
242	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
243	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
244	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
245	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
246	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
247	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
248	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
249	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

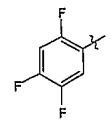
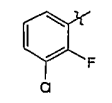
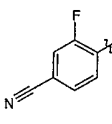
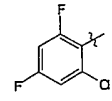
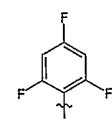
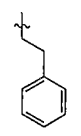
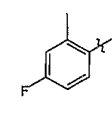
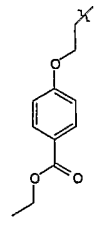
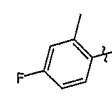
250	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
251	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
252	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
253	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
254	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
255	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
256	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
257	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	

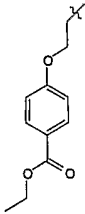
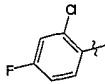
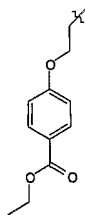
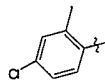
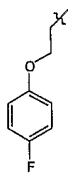
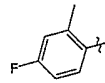
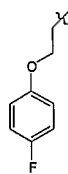
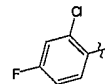
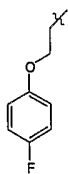
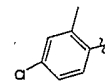
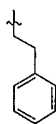

258	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
259	OMe	H	Et	C-Me	H	H	H	
260	OEt	H	Et	CH	Cl	H	H	
261	OEt	H	Et	CH	Cl	H	H	
262	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
263	OH	H	Et	CH	F	H	H	
264	OH	H	Et	CH	OMe	H	H	

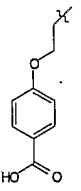
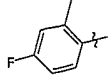
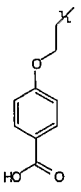
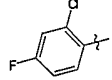
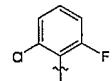
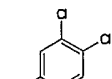
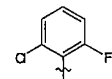
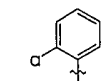
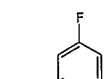
265	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
266	OH	H		CH	H	H	H	
267	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
268	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
269	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
270	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
271	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
272	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

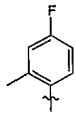
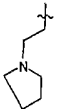
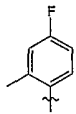
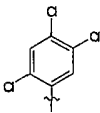
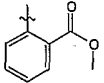
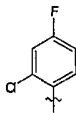
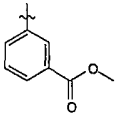
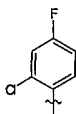
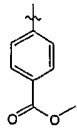
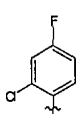
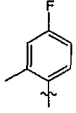
273	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
274	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
275	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
276	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
277	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
278	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
279	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
280	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

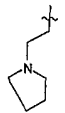
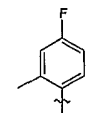
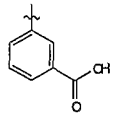
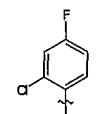
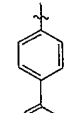
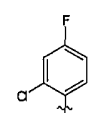
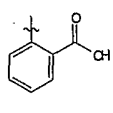
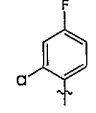
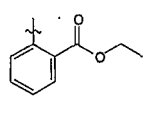
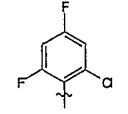
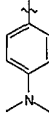
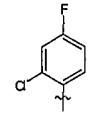
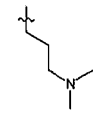
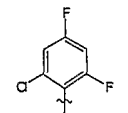
281	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
282	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
283	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
284	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
285	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
286	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
287	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
288	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	

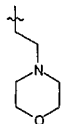
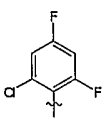

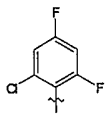
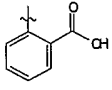
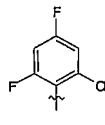

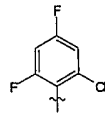

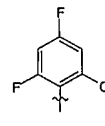
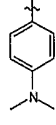
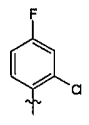
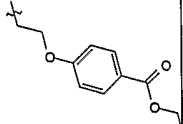
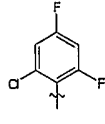
289	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
290	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
291	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
292	OH	H	Et	C-Me	H	H	H	
293	OH	H	Et	CH	Cl	H	H	
294	OEt	H		CH	H	H	H	
295	OEt	H		CH	Cl	H	H	

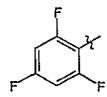
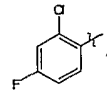
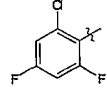
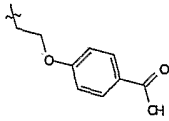
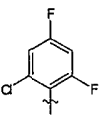
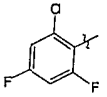
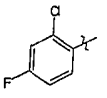
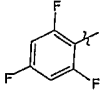
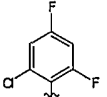
296	OEt	H		CH	Cl	H	H	
297	OEt	H		CH	Cl	H	H	
298	OEt	H		CH	Cl	H	H	
299	OEt	H		CH	Cl	H	H	
300	OEt	H		CH	Cl	H	H	
301	OH	H		CH	H	H	H	

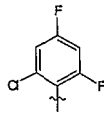
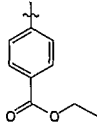
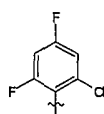
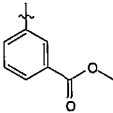
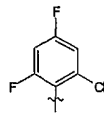
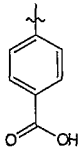
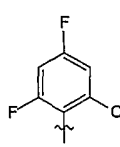
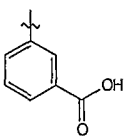
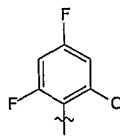
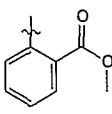
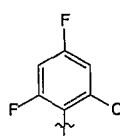
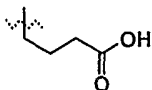
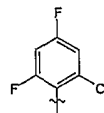
302	OH	H		CH	Cl	H	H	
303	OH	H		CH	Cl	H	H	
304	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
305	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
306	OH	H	Et	CH	H	H	H	
307	OH	H	Et	CH	H	H	H	
308	OEt	H	Et	CH	H	Me	H	

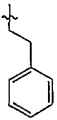
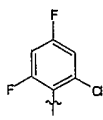
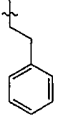
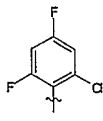
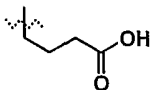
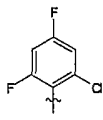
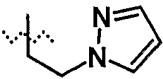
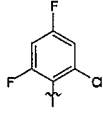
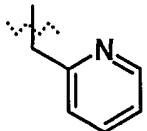
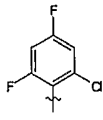
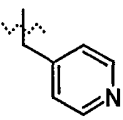
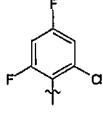
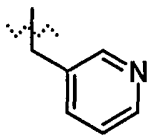
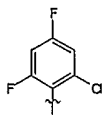

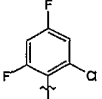
309	OEt	H	Et	CH	H	Me	H	
310	OEt	H		CH	H	H	H	
311	OH	H	Et	CH	H	H	H	
312	OEt	H		CH	H	H	H	
313	OEt	H		CH	H	H	H	
314	OEt	H		CH	H	H	H	
315	OH	H	Et	CH	H	Me	H	

316	OH	H		CH	H	H	H	
317	OH	H		CH	H	H	H	
318	OH	H		CH	H	H	H	
319	OH	H		CH	H	H	H	
320	OEt	H		CH	Cl	H	H	
321	OEt	H		CH	H	H	H	
322	OH	H		CH	Cl	H	H	

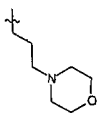
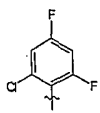
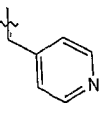
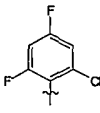
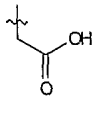
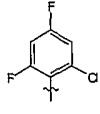
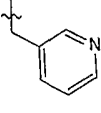
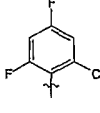
323	OH	H		CH	Cl	H	H	
324	OH	H		CH	Cl	H	H	
325	OH	H		CH	Cl	H	H	
326	OEt	H		CH	Cl	H	H	
327	OH	H		CH	Cl	H	H	
328	OH	H		CH	H	H	H	
329	OEt	H		CH	Cl	H	H	

330	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
331	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
332	OEt	H	Et	CH	H	H	H	
333	OH	H		CH	Cl	H	H	
334	OH	H	Et	CH	H	H	H	
335	OH	H	Et	CH	H	H	H	
336	OH	H	Et	CH	H	H	H	
337	OEt	H	Et	CH	F	H	H	

338	OH	H	Et	CH	F	H	H	
339	OEt	H		CH	Cl	H	H	
340	OEt	H		CH	Cl	H	H	
341	OH	H		CH	Cl	H	H	
342	OH	H		CH	Cl	H	H	
343	OEt	H		CH	H	H	H	
344	OEt	H		CH	Cl	H	H	

345	OEt	H		CH	Cl	H	H	
346	OH	H		CH	Cl	H	H	
347	OH	H		CH	Cl	H	H	
348	OH	H		CH	Cl	H	H	
349	OH	H		CH	Cl	H	H	
350	OH	H		CH	Cl	H	H	
351	OH	H		CH	Cl	H	H	
352	OH	H		CH	Cl	H	H	

353	OH	H		CH	Cl	H	H	
354	OH	H		CH	Cl	H	H	
355	OEt	H		CH	Cl	H	H	
356	OH	H		CH	Cl	H	H	
357	OH	H		CH	Cl	H	H	
358	OEt	H		CH	Cl	H	H	
359	OH	H		CH	Cl	H	H	
360	OH	H		CH	Cl	H	H	

361	OH	H		CH	Cl	H	H	
362	OEt	H		CH	Cl	H	H	
363	OEt	H		CH	Cl	H	H	
364	OEt	H		CH	Cl	H	H	

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

5

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als

10 Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.

15

Um die GP_a Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB,

Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von DruECKES et al. (DruECKES P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μ M der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

25

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Hemmung bei 10 μ M
1	14
4	30
6	82
10	54
14	13

31	51
33	77
35	16
47	71
51	12
57	91
58	97
68	56
71	29
79	31
87	24
92	96
94	103
98	83
100	89
104	64
106	96
109	89
110	10
114	14
120	34
122	95
126	26
127	34
142	23
143	3
144	18
150	21
156	8
180	4
181	55
182	4
191	13

196	20
200	69
204	6
212	84
219	100
221	100
232	88
236	65
264	102
267	3
280	33
282	41
283	23
284	10
290	97
294	96
300	97
302	55
309	11
310	54
320	68
322	95
323	99
324	95
325	98
326	95
328	74
329	54

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

5 Experimenteller Teil:

Beispiel 1

1-Ethyl-6-(4-ethyl-phenylamino)-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-
10 carbonsäureethylester

(Variante A der Palladium-katalysierten Aminierung)

100 mg 6-Bromo-1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-[1,8]naphthyridine-3-carbon-
15 säureethylester wurden zusammen mit 37 mg 4-Ethylanilin, 20 mg Pd(OAc)₂, 60 mg
BINAP und 250 mg Cäsiumkarbonat in ein geeignetes Reaktionsgefäß überführt, man
erzeugte mit Argon eine Schutzgasatmosphäre und versetzte mit 10 ml Dioxan.

Anschließend erhitze man für 8 h auf 80°C.

Das reine Produkt wurde aus der Reaktionslösung durch Chromatographie auf einer
20 HPLC-Anlage isoliert. Dabei wurde eine Merck Purospher RP-18 Säule sowie ein
Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent verwendet, der Anfangsgehalt an Acetonitril
betrug 15 % und stieg innerhalb von 20 Minuten auf 95 %.

Ausbeute: 45 %

25

Beispiel 167

1-Ethyl-6-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-
carbonsäuremethylester

30 (Variante B der Palladium-katalysierten Aminierung)

100 mg 6-Bromo-1-ethyl-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethyl-
ester wurden zusammen mit 42,3 mg 4-Methoxy-2-methylanilin, 20 mg Pd(OAc)₂, 60
mg XANTPHOS und 250 mg Cäsiumkarbonat in ein geeignetes Reaktionsgefäß
überführt, man erzeugte mit Argon eine Schutzgasatmosphäre und versetzte mit 10 ml
5 Dioxan. Anschließend erhitze man für 8 h auf 80°C.

Das reine Produkt wurde aus der Reaktionslösung durch Chromatographie auf einer
HPLC-Anlage isoliert. Dabei wurde eine Merck Purospher RP-18 Säule sowie ein
Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent verwendet, der Anfangsgehalt an Acetonitril
betrug 15 % und stieg innerhalb von 20 Minuten auf 100 %.

10 Ausbeute: 40 %

Beispiel 199

15 1-Ethyl-6-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-8-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-chinolon-3-
carbonsäure

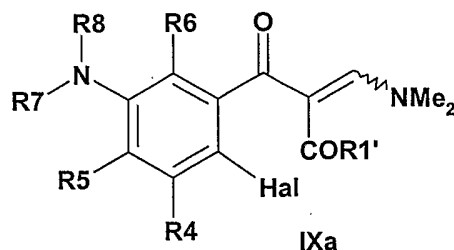
Man löste den 1-Ethyl-6-(4-methoxy-2-methyl-phenylamino)-8-methyl-4-oxo-1,4-
20 dihydro-chinolon-3-carbonsäuremethylester (30 mg) in 5 ml Dioxan, versetzte mit 2,5
Äquivalenten einer 1 N NaOH-Lösung und erhitze für 4 h auf 60°C. Nach der
Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte zur Reinigung des Produktes eine
Chromatographie auf einer HPLC-Anlage. Dabei wurde eine Merck Purospher-RP18
Säule sowie ein Acetonitril:Wasser-Gemisch als Eluent verwendet, der Anfangsgehalt
25 an Acetonitril betrug 15 % und stieg innerhalb von 20 Minuten auf 95 %.

Ausbeute: 75 %

Alle anderen Esterspaltungen wurden auf analogem Weg durchgeführt.

30

Herstellung der Zwischenverbindung IXa



Variante A:

- 5 a) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäureethylester

Eine Lösung von 100 mg (0,34 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-benzoesäureethylester, 197 mg (0,6 mmol) Cäsiumkarbonat, 70 mg (0,12 mmol) Xantphos, 23 mg (0,10 mmol) Palladiumacetat und 60 mg (0,37 mmol) 6-Chlor-2,4-difluoranilin in 3 ml

- 10 Dimethoxyethan wurde für 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz über Kieselgur abgesaugt und an Kieselgel chromatografiert (Heptan:Esigester = 99:1 auf 90:10 in 90 Minuten). Es wurden 70 mg (55 %) des Produktes erhalten.

- 15 b) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäure

120 mg (0,31 mmol) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäureethylester wurden in 6 ml Ethanol - 2 n Natronlauge Gemisch (1:1) suspendiert und 3 Stunden auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 2 n Schwefelsäure auf pH 2 gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Es wurden 98 mg (88 %) des Produktes erhalten.

- 20 c) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-dimethylamino-acrylsäureethylester

25

95 mg (0,27 mmol) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäure wurden mit 0,98 ml Thionylchlorid für 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Thionylchlorid wurde abdestilliert, der Rückstand mit 3 ml Toluol versetzt und im

Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 2 ml Toluol aufgenommen und zu einer Lösung von 39 mg (0,27 mmol) 3-Dimethylaminoacrylsäureethylester, 6 µl Triethylamin und 1 ml Toluol gegeben. Es wurde für 3 Stunden auf 90°C erwärmt. Der Ansatz wurde eingeengt und an Kieselgel chromatografiert (Heptan : Essigester = 75 : 25 auf
5 0 : 100 in 45 Minuten). Es wurden 30 mg (23 %) des gewünschten Produktes erhalten.
MS: M+H = 477/479

Dieses Zwischenprodukt wurde beispielsweise für die Synthese von Beispiel 327 eingesetzt.

10

Variante B:

a) 3-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-phenyl]-3-oxo-
propionsäureethylester

15

3,0 g (8,51 mmol) 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoesäure (Variante A b)) und 9,3 ml Thionylchlorid wurden 1,5 Stunden auf 70°C erwärmt. Der Ansatz wurde mit 20 ml trockenem Toluol verdünnt und eingeengt. Der Rückstand wurde zweimal mit Toluol versetzt und erneut eingeengt.

20

Zu einer Lösung von 3,47 g (17,0 mmol) Ethyltrimethylsilylmalonat in 45 ml Diethylether gab man bei -75°C 1,4 ml einer 1,6 n Lösung von Butyllithium in Hexan so zu, dass die Temperatur nicht über -60°C stieg. Anschließend wurde 30 Minuten bei -75°C gerührt. Das 2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-

25

benzoesäurechlorid wurde in 45 ml Dimethoxyethan gelöst und in 40 Minuten zugetropft. Der Ansatz wurde langsam auf 10°C erwärmt und 2,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester verdünnt und je zweimal mit je 250 ml Wasser und gesättigter Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeengt. Es wurden 3,88 g des Rohgemisches erhalten, die ohne weitere Reinigung in der

30

nächsten Stufe umgesetzt wurden.

b) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-dimethylamino-acrylsäureethylester

Eine Lösung von 3,88 g (roh) 3-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-phenyl]-3-oxo-propionsäureethylester und 1,22 g (0,10 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal in 10 ml Toluol wurden für 1,5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeengt. Reinigung an Kieselgel (Petroleumbenzin (45-70°C)/ Essigsäureethylester, 8 Minuten isokratisch 35% Essigsäureethylester, anschließend in 7 Minuten bis 60% Essigsäureethylester, Fluss 400 ml/Minute) ergab 3,59 g (82% über beide Stufen) des gewünschten Produktes.

MS: M+H = 477/479

15 Beispiel 327:

7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure

a) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-(pyridin-3-ylamino)-acrylsäureethylester

Eine Lösung von 30 mg (0,06 mmol) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-dimethylamino-acrylsäureethylester und 15 mg (0,16 mmol) 3-Aminopyridin in 2 ml Toluol wurden 7 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach Einengen erhielt man 33 mg des gewünschten Produktes, die ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurden.

b) 7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäureethylester

30

Eine Suspension von 33 mg (0,06 mmol) 2-[2,4-Dichlor-5-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-benzoyl]-3-(pyridin-3-ylamino)-acrylsäureethylester, 10 mg (0,08 mmol)

Kaliumkarbonat und 1 ml Dimethylformamid wurden 5 Stunden auf 90°C erwärmt. Der Ansatz wurde eingengt und über Reversed Phase HPLC gereinigt (Purospher RP-18, Acetonitril-Wasser). Es wurden 12 mg (37 %) des gewünschten Produktes erhalten.

- 5 c) 7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäure

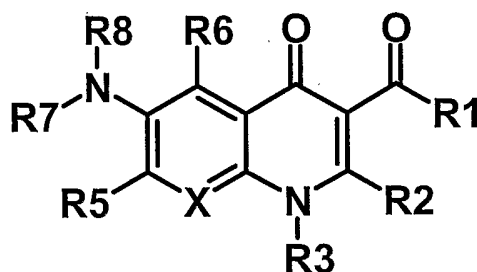
12 mg (0,02 mmol) 7-Chlor-6-(2-chlor-4,6-difluor-phenylamino)-4-oxo-1-pyridin-3-yl-1,4-dihydro-chinolon-3-carbonsäureethylester wurden in 6 ml Ethanol - 2 n

- 10 Natronlauge Gemisch (1:1) suspendiert und 3 Stunden auf 90°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 2 n Schwefelsäure auf pH 2 gestellt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Es wurden 6 mg (53 %) des Produktes erhalten.

MS: M+H = 462/464

Patentansprüche:

- 5 1. Verbindungen der Formel I,



I

10 worin bedeuten

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl;

15

R3 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Phenyl oder Pyridyl durch R10 substituiert sein können;

20

R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;

R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂,
 25 NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

R11 F, Cl, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

X C-R4 oder N;

5

R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

10

R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

15

R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;

20

Heteroalkyl heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;

25

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig folgende Bedeutung haben:

30

X gleich N, R1 gleich OH, R2, R3, R4, R5 und R7 gleich H und R8 gleich unsubstituiertes Phenyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

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

R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;

15

R2 H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl;

R3 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Pyridyl oder Phenyl, wobei Alkyl durch R9 und wobei Phenyl oder Pyridyl durch R10 substituiert sein können;

20

R9 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Heteroalkyl, Heteroaryl, O-Phenyl oder Phenyl, wobei Phenyl und Heteroaryl durch R11 substituiert sein können;

25 R10

F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

R11

F, Cl, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH oder COO-(C₁-C₄)-alkyl;

30

X

C-R4 oder N;

- R4 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 5 R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- 10 R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, S-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, CO-(C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, 15 NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂, P(O)-(O-(C₁-C₄)-Alkyl)₂ oder Heteroalkyl, wobei Alkyl und Alkenyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, oder COO-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- 20 Heteroalkyl heterozyklischer, gesättigter oder ungesättigter 4- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 3 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei der Ring substituiert sein kann durch F, Cl, Br, CN, NO₂, (C₁-C₄)-Alkyl, OH, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

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

- 30 R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl-OCO-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R2 H;

R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert sein kann;

5 R10 F, Cl, Br, (C₁-C₆-Alkyl), O-(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂,
NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder N-((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

X C-R4;

10 R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

15 R7 H;

R8 Phenyl, wobei Phenyl bis zu fünf mal substituiert sein kann durch F, Cl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

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

25 R1 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R2 H;

R3 Phenyl, wobei Phenyl durch R10 substituiert ist;

30

R10 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

X C-R4;

R4 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

5 R5 F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

R7 H;

10

R8 Phenyl, wobei Phenyl ein bis zu fünf mal substituiert ist durch F, Cl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

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

20

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

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

25

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

30

Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren,

- Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.
- 5
- 10
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
- 15
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.
- 20
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
- 25
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
- 30
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch

gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/000363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/10 C07D215/54 C07F9/00 C07D401/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D C07F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27 January 2004 (2004-01-27), XP002331734 Database accession no. 641992-79-2 abstract; compounds 641992-79-2 -----	1
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002331735 Database accession no. 2003:2814273 abstract; compounds 519036-12-5 -----	1
A	WO 03/074532 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BIRCH, ALAN, MARTIN; MORLEY, A) 12 September 2003 (2003-09-12) claim 1; examples 48,49 -----	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search <p style="text-align: center;">14 June 2005</p>	Date of mailing of the international search report <p style="text-align: center;">08/07/2005</p>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <p style="text-align: center;">Grassi, D</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/000363

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03074532 A	12-09-2003	AU 2003214377 A1	16-09-2003
		BR 0308146 A	07-12-2004
		CA 2477667 A1	12-09-2003
		EP 1483270 A1	08-12-2004
		WO 03074532 A1	12-09-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/000363

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D471/04 A61K31/4375 A61P3/10 C07D215/54 C07F9/00
 C07D401/06

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07D C07F

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 27. Januar 2004 (2004-01-27), XP002331734 Database accession no. 641992-79-2 Zusammenfassung; Verbindungen 641992-79-2	1
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1. Januar 2004 (2004-01-01), XP002331735 Database accession no. 2003:2814273 Zusammenfassung; Verbindungen 519036-12-5	1
A	WO 03/074532 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BIRCH, ALAN, MARTIN; MORLEY, A) 12. September 2003 (2003-09-12) Anspruch 1; Beispiele 48,49	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
14. Juni 2005	08/07/2005

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

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/000363

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03074532 A	12-09-2003	AU 2003214377 A1	16-09-2003
		BR 0308146 A	07-12-2004
		CA 2477667 A1	12-09-2003
		EP 1483270 A1	08-12-2004
		WO 03074532 A1	12-09-2003
