



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 012 875 B4** 2006.11.16

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 012 875.0**

(22) Anmeldetag: **19.03.2005**

(43) Offenlegungstag: **21.09.2006**

(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **16.11.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/454** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65929
Frankfurt, DE**

(72) Erfinder:

**Defossa, Elisabeth, Dr., 65510 Idstein, DE;
Schoenafinger, Karl, Dr., 63755 Alzenau, DE;
Jaehne, Gerhard, Dr., 65929 Frankfurt, DE;
Buning, Christian, Dr., 53175 Bonn, DE; Tschank,
Georg, Dr., 55270 Essenheim, DE; Werner, Ulrich,
Dr., 56357 Miehlen, DE**

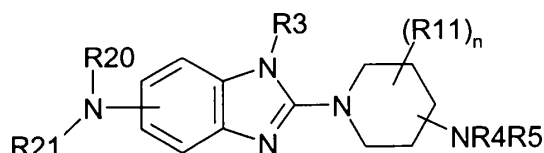
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

**EP 10 69 124 A1
WO 97/12 615 A1**

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Amino substituierten 8-N-Benzimidazolen**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Amino-substituierten 8-N-Benzimidazolen sowie deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Diabetes.

Es wird die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Diabetes beschrieben.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Amino substituierten 8-N-Benzimidazolen sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Diabetes.

Stand der Technik

[0002] EP 1069124 beschreibt 2-Benzimidazolylamine als ORL-1 Rezeptor Agonisten.

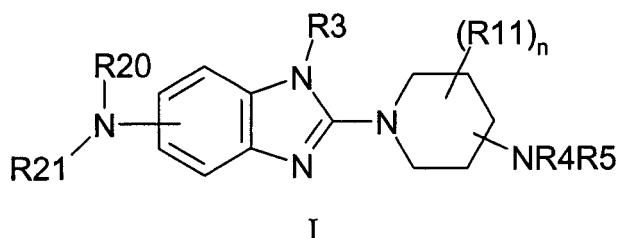
[0003] WO 97/12615 beschreibt Benzimidazolderivate als 15-LO Inhibitoren.

[0004] WO 02/04425 beschreibt strukturähnliche Virus Polymerase Inhibitoren.

Aufgabenstellung

[0005] Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten. Diese Verbindungen sollen sich insbesondere zur Behandlung von Diabetes eignen.

[0006] Die Erfindung betrifft daher die Verwendung der Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

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

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

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

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

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, Aryl, Heterocyclyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, OAryl, OHeteroaryl, S(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂(C₁-C₆)-Alkyl, wobei diese Alkylgruppen wiederum mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

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

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Diabetes.

[0007] Bevorzugt ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgende Bedeutung haben

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

R3 (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, Aryl, Heterocyclyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, OAryl, OHeteroaryl, S(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂(C₁-C₆)-Alkyl, wobei diese Alkylgruppen wiederum mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

n 0;

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Diabetes.

[0008] Die Erfindung bezieht sich auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Razemate, razemischen Mischungen und reinen Enantiomeren sowie auf ihre Diastereomeren und Mischungen davon.

[0009] 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.

[0010] 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-hydroxynethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

[0011] 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.

[0012] 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.

[0013] 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.

[0014] 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.

[0015] 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.

[0016] Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit einem oder mehreren Kohlenstoffen verstanden, wie z.B. Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Hexyl.

[0017] Die Alkylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl,

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

[0018] Unter einem Alkenylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Doppelbindungen verstanden, wie z.B. Vinyl, Allyl, Pentenyl, 2-Methyl-but-2-en-4-yl.

[0019] Die Alkenylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0–6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann; C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0–6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

[0020] Unter einem Alkynylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Dreifachbindungen verstanden, wie z.B. Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Hexinyl.

[0021] Die Alkynylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Hete-

rocyclus; PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}](\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}](\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}]_2$ wobei $n = 0-6$ sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder NH_2 substituiert sein kann; $\text{C(=NH)(NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{NH-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-Aryl , $\text{NH-CO-Heterocyclus}$, NH-COO-Aryl , $\text{NH-COO-Heterocyclus}$, $\text{NH-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-NH-Aryl , $\text{NH-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N-(Aryl)}_2$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N(Heterocyclus)}_2$, $\text{N(Aryl)-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterocyclus)-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, N(Aryl)-CO-Aryl , $\text{N(Heterocyclus)-CO-Aryl}$, N(Aryl)-COO-Aryl , $\text{N(Heterocyclus)-COO-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{N(Aryl)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N-(Aryl)}_2$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)}_2$, Aryl, $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$ und $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, wobei $n = 0-6$ sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder CONH_2 .

[0022] Unter einem Arylrest wird ein Phenyl, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

[0023] Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH , $\text{COO(C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}]_2$, Cycloalkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkynyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Aryl}$, $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Heterocyclus}$;

PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{ Aryl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}](\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}](\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-N}[(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}]_2$ wobei $n = 0-6$ sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder NH_2 substituiert sein kann; $\text{C(=NH)(NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{NH-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-Aryl , $\text{NH-CO-Heterocyclus}$, NH-COO-Aryl , $\text{NH-COO-Heterocyclus}$, $\text{NH-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-NH-Aryl , $\text{NH-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Heterocyclus}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N-(Aryl)}_2$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N(Heterocyclus)}_2$, $\text{N(Aryl)-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterocyclus)-COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, N(Aryl)-CO-Aryl , $\text{N(Heterocyclus)-CO-Aryl}$, N(Aryl)-COO-Aryl , $\text{N(Heterocyclus)-COO-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N(Aryl)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{N(Aryl)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $\text{N(Aryl)-CO-N-(Aryl)}_2$, $\text{N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)}_2$, Aryl, $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$ und $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, wobei $n = 0-6$ sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder CONH_2 .

[0024] Unter einem Cycloalkylrest wird ein einen oder mehrere Ringe enthaltendes Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, verstanden, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist, wie z.B. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl oder Adamantyl.

[0025] Die Cycloalkylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, COOH , $\text{COO(C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}]_2$, Cyclo-

alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0–6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-COO-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0–6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

[0026] Unter Heterocyclyl, Heterocyclus bzw. heterocyclischer Rest werden Ringe und Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus bzw. der heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist. Der Heterocyclus bzw. der heterocyclische Rest kann aromatisch, gesättigt aliphatisch oder teilweise ungesättigt aliphatisch sein.

[0027] Geeignete Heterocyclyl-Reste, bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxalinyl, Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthylenyl.

[0028] Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

[0029] Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-Pyridyl.

[0030] Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterocyclen.

[0031] Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl,

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

[0032] Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

[0033] 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 ng, typischerweise von 1 ng bis 10 ng pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 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 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.

[0034] 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, Polvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

[0035] 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 pharma-

zeitischen 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.

[0036] 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.

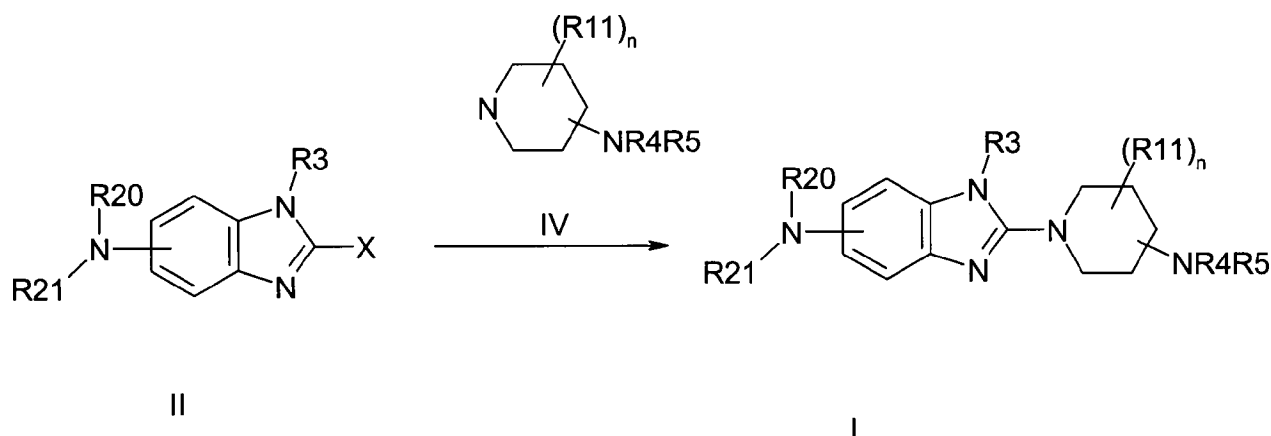
[0037] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, 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.

[0038] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

[0039] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

[0040] Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

[0041] Die Verbindungen der Formel I lassen sich dadurch herstellen, dass man geeignete Ausgangsstoffe der Formel II, worin X eine Austrittsgruppe, wie Chlor, Brom, Jod, Sulfonyloxi, Sulfinyl oder Sulfoxyl, bedeutet, mit einer Verbindung der Formel IV ggf. in Gegenwart von geeigneten Basen und in geeigneten Lösemitteln umsetzt.



[0042] In den Fällen, wo R4 und R5 gleichzeitig Wasserstoff bedeutet, kann es zweckmäßig sein, den Rest IV in an der Stickstofffunktion geschützter Form einzusetzen und die Schutzgruppe nach erfolgter Reaktion mit II wieder abzuspalten. Solche geeignete Schutzgruppen und die Verfahren der Einführung und Abspaltung sind bekannt (Siehe: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999)

[0043] Die Halogenverbindungen der Formel II können nach bekannten Verfahren wie beispielsweise durch Halogenierung der entsprechenden H-, Hydroxy- oder Thio-Verbindung (Formel II, X = H, OH oder SH) erhalten werden. Geeignete Halogenierungsmittel können beispielhaft Halogene, wie Chlor und Brom, N-Bromsuccinimid, Phosphorpentachlorid oder Phosphoroxychlorid sein.

[0044] Die Synthese von Verbindungen der Formel II ist in der Literatur beschrieben. Sie können beispielsweise durch Kondensation von substituierten Diaminobenzolderivaten mit Aldehyden in Gegenwart eines Oxidationsmittels (z.B. Luftsauerstoff, Sauerstoff, Iod, Oxone, Chinonen, Peroxiden, usw.) oder alternativ mit Carbonsäuren, Nitrilen oder Amiden ohne oder in Gegenwart eines Katalysators hergestellt werden.

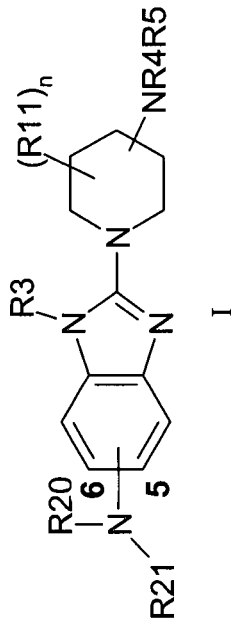
[0045] Die Synthese der Amine IV kann nach literaturbekannten Verfahren erfolgen.

[0046] Einige Derivate der Formel IV, wie zum Beispiel Piperidin-3-ylamine, sind kommerziell erhältlich.

Ausführungsbeispiel

[0047] Die nachfolgend aufgeführten tabellarischen Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Tabelle 1:



Bsp.	Position von -NR20R21	R20	R21	R3	NR4R5	n	R11
1	6	H	Phenyl-SO ₂ -	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
2	6	Phenyl-SO ₂ -	Phenyl-SO ₂ -	Benzyl-	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
3	6	H	2-Cl-4-F-Benzyl-	Benzyl-	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
4	6	Benzyl-	Benzyl-	Benzyl-	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
5	6	2-Cl-4-F-Benzyl-	2-Cl-4-F-Benzyl-	Benzyl-	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
6	6	H	Benzyl-	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
7	6	H	H	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
8	6	H	H	Benzyl-	3-R-NH ₂ x TFA	0	-
9	5	H	H	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	3-R-NH ₂ x TFA	0	-

[0048] Die Verbindungen der Formel I sind zur Behandlung von Diabetes geeignet.

[0049] Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Messung der DPP-IV Aktivität:

Material:

DPP-IV aus Schweineniere (Sigma, München)

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

Testbedingungen:

DPP-IV (1 mU/ml, Endkonzentration)
 H-Ala-Pro-AFC (15 μ M Endkonzentration)
 in Tris/HCl (40 mM, pH 7.4), Gesamtvolumen 0,2 ml

[0050] Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für unterschiedliche Zeiträume (typischerweise 10 Minuten) durchgeführt und am Ende der Reaktion durch Zugabe von 20 μ l ZnCl_2 (1 M) gestoppt. Der Umsatz von H-Ala-Pro-AFC wurde fluorimetrisch durch Messung der Emission bei 535 nm nach Anregung bei 405 nm bestimmt. Im Falle der Zugabe von Inhibitoren wurde das zugegebene Puffervolumen so angepasst, dass ein Gesamtvolumen der Testmischung von 200 μ l eingehalten wurde.

[0051] %Hemmung bei einer festen Konzentration wurden wie folgt errechnet:

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

[0052] IC_{50} Werte für Inhibitoren wurden durch Variation der Inhibitorkonzentrationen bei der angegebenen Substratkonzentration von 15 μ M bestimmt. K_i und K_m Werte wurden durch entsprechende Variation von Substrat- und Inhibitorkonzentration wie beschrieben (Dixon, M. and Webb, E.C. (1979) Enzymes, third edition, pp. 47–206, Academic Press) ermittelt. Die Werte für K_m , IC_{50} and K_i wurden mit einem kommerziell erhältlichen Software-Paket errechnet (Leatherbarrow, R.J. (1992) GraFit Version 3.0, Erithacus Software Ltd. Staines, U.K.).

Tabelle 2: Biologische Aktivität der Beispiele:

Beispiel	% Hemmung bei 30 μ M
1	56
2	8
4	75
6	73
9	34

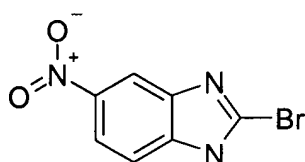
[0053] Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase IV) hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels geeignet sind.

[0054] Nachfolgend wird die Herstellung einiger Ausführungsbeispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Beispiel 1

R-N-[2-(3-R-Amino-piperidin-1-yl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-benzolsulfonamid Trifluorsäuresalz

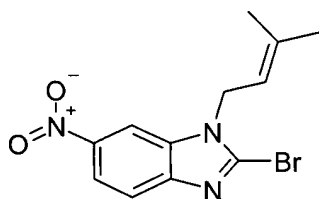
a) 2-Brom-5/6-nitro-1H-benzimidazol



[0055] Eine Suspension von 5,0 g (25,61 mmol) 5/6-Nitro-1H-benzimidazol-2-thiol in 30 ml Methanol und 10 ml Bromwasserstoff (48%ig in Wasser) wurde auf 5–10°C abgekühlt und mit 3,55 g (22,2 mmol) Brom versetzt. Anschließend wurde 45 Minuten bei 5–10°C gerührt und mit 8 ml Methanol/wässrige NH_3 -Lösung = 3/1 ver-

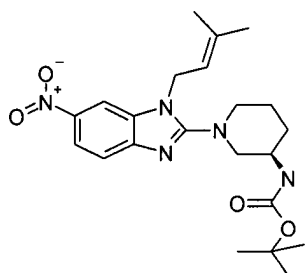
setzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und die Mutterlauge auf Eiswasser gegossen. Dabei entstand erneut ein Niederschlag, der ebenfalls abgesaugt wurde. Die vereinigten Niederschläge wurden zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 1,12 g des gewünschten Produktes, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

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



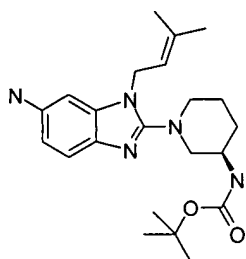
[0056] 0,55 g (2,27 mmol) 2-Brom-5/6-nitro-1H-benzimidazol wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, mit 1,11 g (3,41 mmol) Cäsiumkarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 408 mg (2,50 mmol) 1-Brom-3-methyl-2-buten wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 371 mg (53%) des gewünschten Produktes. LC/MS: $m/z = 310,0/312,0$ ($M + H$)⁺.

c) R-{1-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester



[0057] 260 mg (1,29 mmol) R-Piperidin-3-yl-carbaminsäure-tert-butylester wurden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 575 mg (1,77 mmol) Cäsiumkarbonat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 365 mg (1,18 mmol) 2-Brom-1-(3-methyl-but-2-enyl)-5/6-nitro-1H-benzimidazol wurden in 8 ml Dimethylformamid gelöst und langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei 40°C gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Dimethylformamid gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und zwischen Essigsäureethylester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohgemisch wurde an Kieselgel getrennt (Laufmittel: Heptan/Essigsäureethylester, Gradient: 3/1 auf 1/1). Man erhielt 176 mg (35%) R-{1-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester und 163 mg (32%) des gewünschten Produktes. LC/MS: $m/z = 430,2$ ($M + H$)⁺.

d) R-{1-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester

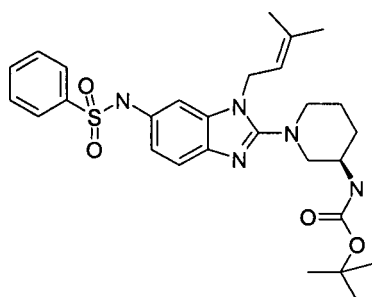


[0058] Zu einer Suspension von 106 mg (1,90 mmol) Eisen und 18 mg (0,34 mmol) Ammoniumchlorid in 1 ml Wasser wurde eine Lösung von 163 mg (0,38 mmol) R-{1-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester in 10 ml Ethanol getropft und 3 Stunden bei Rückfluss gekocht. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 155 mg des gewünschten Produktes, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe umgesetzt

wurde.

MS: $m/z = 400,3$ ($M + H$)⁺.

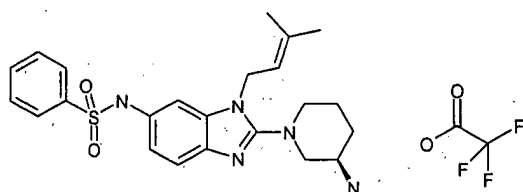
e) R-{1-[6-Benzolsulfonylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester



[0059] Zu einer Lösung von 50 mg (0,13 mmol) R-{1-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester in 5 ml Dimethylformamid gab man 20 mg (0,06 mmol) Cäsiumkarbonat und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wurden 22 μ l (0,13 mmol) Benzolsulfonylchlorid zugegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohgemisch wurde an Kieselgel getrennt (Laufmittel: Heptan/Essigsäureethylester, Gradient: 1/1 auf 0/1). Man erhielt 43 mg (63%) der gewünschten Verbindung:

MS: $m/z = 540,5$ ($M + H$)⁺.

f) R-N-[2-(3-Amino-piperidin-1-yl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-benzolsulfonamid Trifluoressigsäuresalz

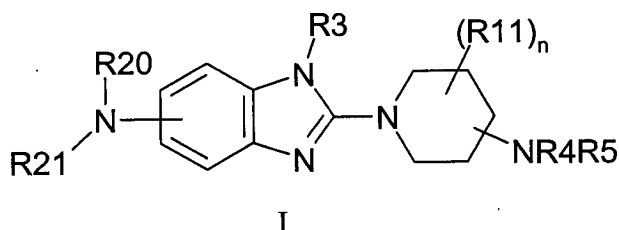


[0060] 43 mg (0,08 mmol) R-{1-[6-Benzolsulfonylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-piperidin-3-yl}-carbaminsäure-tert-butylester wurden in 182 mg Trifluoressigsäure und 12 μ l Wasser gelöst und 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und gefriergetrocknet. Man erhielt 48 mg des gewünschten Produktes in quantitativer Ausbeute.

MS: $m/z = 440,4$ ($M + H$)⁺.

Patentansprüche

1. Verwendung der Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

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

R3 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl, wo-

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

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

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

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, Aryl, Heterocyclyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, OAryl, OHeteroaryl, S(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂(C₁-C₆)-Alkyl, wobei diese Alkylgruppen wiederum mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

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

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Diabetes.

2. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1, worin

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

R3 (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, Aryl, Heterocyclyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, OAryl, OHeteroaryl, S(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂(C₁-C₆)-Alkyl, wobei diese Alkylgruppen wiederum mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

n 0;

bedeuten,

sowie derer physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Diabetes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen