

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : C07D 277/60, 513/04, A61K 31/428, 31/429, A61P 3/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/51996</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. September 2000 (08.09.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00926</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Februar 2000 (05.02.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 08 536.6 26. Februar 1999 (26.02.99) DE</p> <p>(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).</p> <p>(72) Erfinder: JÄHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22, D-65929 Frankfurt am Main (DE). GEISEN, Karl; Jahnstrasse 43, D-60318 Frankfurt (DE). LANG, Hans-Jochen; Rüdesheimer Strasse 7, D-65719 Hofheim (DE). BICKEL, Martin; Mittelstedter Weg 3, D-61348 Bad Homburg (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: POLYCYCLIC THIAZOLE-2-YLIDES AMINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR UTILIZATION AS MEDICAMENTS</p>		
<p>(54) Bezeichnung: POLYCYCLISCHE THIAZOL-2-YLIDEN AMINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to polycyclic thiazolidin-2-ylides amine, to their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives. Disclosed are thiazolidin-2-ylides amines of formula (I), wherein the radicals have the previously mentioned meaning, their physiologically acceptable salts and a method for the production thereof. Said compounds are suitable, for instance, as anorectics.</p>	<p style="text-align: right;">(I)</p>	
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung betrifft polycyclische Thiazolidin-2-yliden Amine sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden polycyclische Thiazolidin-2-yliden Amine der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

Polycyclische Thiazol-2-yliden Amine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

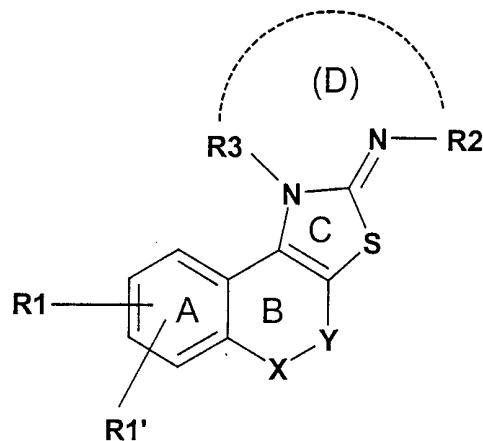
Die Erfindung betrifft polycyclische Thiazol-2-yliden Amine sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

In US 3,507,868 sind bereits im Ring A unsubstituierte tetracyclische Imidazo[2,1-b]thiazole und Thiazolo[3,2-a]pyrimidine mit anorektischer Wirkung beschrieben.

10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare anorektische Wirkung entfalten. In diesem Zusammenhang bestand die Aufgabe insbesondere auch darin, Verbindungen zu finden, bei denen die anorektische Wirkung gegenüber den Verbindungen aus US 3,507,868 erhöht ist und bei denen weniger Nebenwirkungen auftreten.

15



Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,

20

I

worin bedeuten

Y eine direkte Bindung,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ;

- X CH<sub>2</sub>, CH-Phenyl, O, S;
- R1 F, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl,  
5 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein,  
mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können,  
oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph,  
NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;  
SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
10 S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der  
Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl,  
15 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,  
3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die  
Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe  
jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH,  
CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
20 Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder  
CONH<sub>2</sub>;  
1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit  
Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;  
Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl  
25 oder Benzyl substituiert sein kann;
- R1' H, F, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl,  
30 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein,  
mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können,  
oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph,  
NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;

- SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der  
 Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,  
 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die  
 Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe  
 jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH,  
 CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 CONH<sub>2</sub>;  
 1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit  
 Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;  
 Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl  
 oder Benzyl substituiert sein kann;
- R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl,  
 Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH  
 oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;
- R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl,  
 Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH,  
 oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;
- oder

R2 und R3 bilden gemeinsam eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  
oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  Gruppe;

- 5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle  
Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die  
folgende Bedeutung hat bzw. haben:

10

Y eine direkte Bindung,  $-\text{CH}_2-$  ;

X  $\text{CH}_2$ , O, S;

15 R1

F, Cl, Br, J,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, COOH,  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  
 $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$ ,  $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}]_2$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkenyl}$ ,  
 $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkinyl}$ ,  $\text{O}(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ , wobei in den Alkylresten ein,  
mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können,  
oder ein Wasserstoff durch OH,  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{H}$ ,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{-Ph}$ ,  
20  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$  oder  $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$  ersetzt sein kann;  
 $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein  
kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH,  $\text{CF}_3$ , CN,  
 $\text{OCF}_3$ ,  $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$  oder  $\text{NH}_2$  substituiert sein kann;  
 $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{-Acyl}$ , Phenyl,  
25 Biphenylyl,  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Phenyl}$ , wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, 1- oder 2-  
Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-  
Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenylyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl-  
oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F,  
Cl, Br, J, OH,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  
30  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$ ,  $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl})_2$ ,  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ , COOH,  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-}$   
Alkyl, oder  $\text{CONH}_2$ ;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5

R1' H, F, Cl, J, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein

10 Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der

15 Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-,

20 Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, J, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit

25 Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl,

30

Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH, oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

5 R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

oder

10

R2 und R3 bilden gemeinsam eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle  
15 Derivate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

20 Y eine direkte Bindung, -CH<sub>2</sub>- ;

X CH<sub>2</sub>, O, S;

25 R1 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;  
30 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 - 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R1' H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;

SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, J, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5

R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH, oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

10

R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

20

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

Y eine direkte Bindung;

25

X CH<sub>2</sub>, O;

R1 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können,

30

oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;  
 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, , OH, CF<sub>3</sub>, CN,  
 5 OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl-  
 10 oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;  
 1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;  
 15 Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R1' H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;  
 20 SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n  
 25 = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach

substituiert sein können mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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 Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste in den Substituenten R1, R1', R2 und R3 können sowohl geradkettig wie verzweigt 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-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorid verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

10

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion 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.

15

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

20

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

25

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.

30

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.

- 5 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
- 10 (typischerweise von 3 mg bis 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
- 15 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. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht
- 20 des vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. Zur Prophylaxe oder 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
- 25 Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach
- 30

einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

- 5 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
- 10 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, Polyvinylacetatphthalat,
- 15 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,
- 20 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
- 25 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
- 30 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  
5 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)  
10 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.

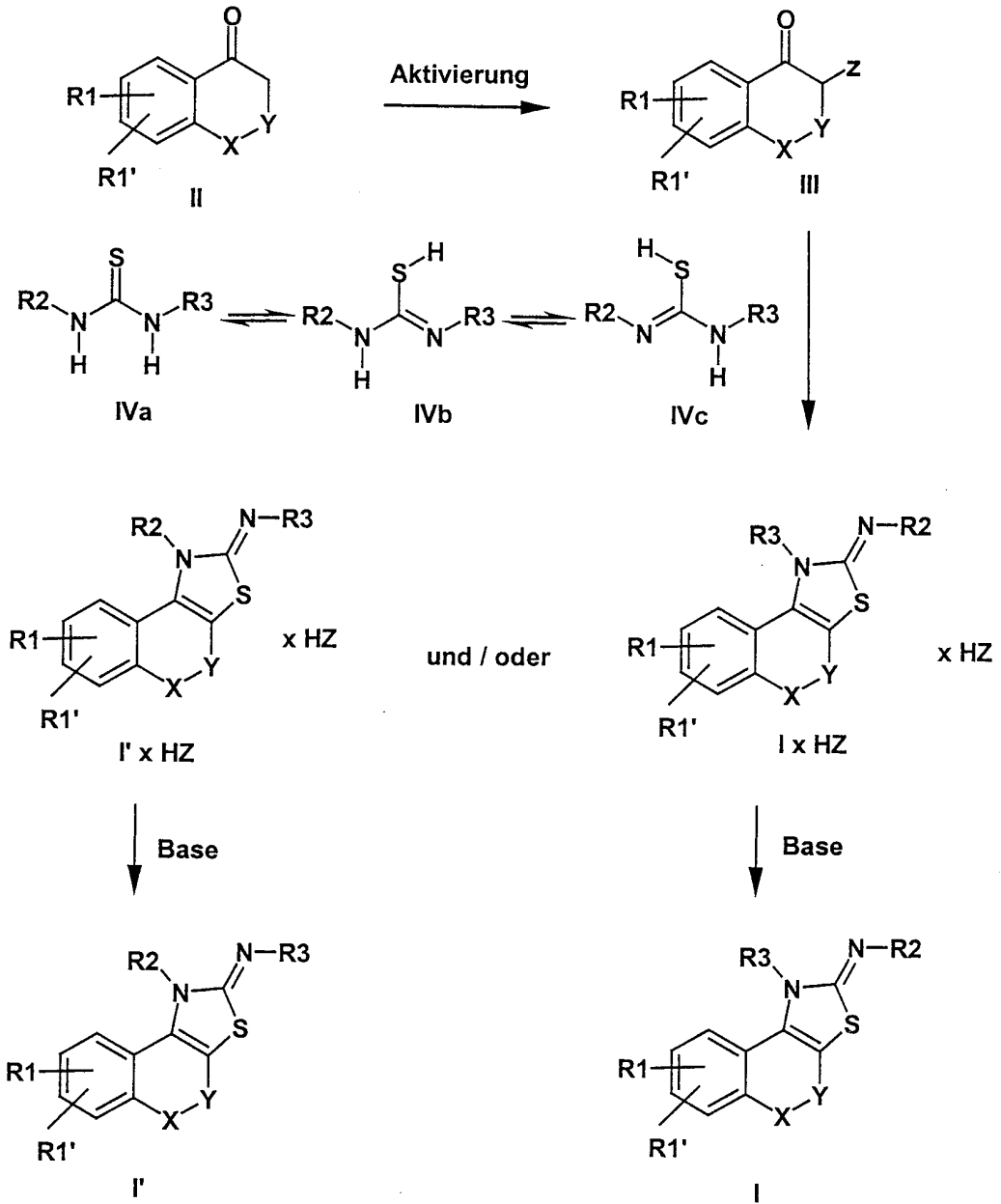
15 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise  
20 intravenös verabreicht, 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  
25 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  
30 herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

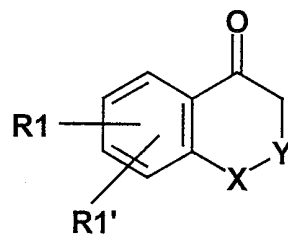
Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet  
5 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  
10 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-  
15 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.

20 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel II,

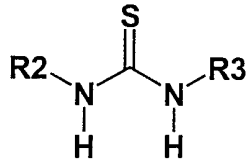


Formel II

worin R1, R1', X und Y die angegebene Bedeutung besitzen, aktiviert und in eine Verbindung der Formel III überführt, worin Z für den Rest eines aktivierten Esters einer anorganischen oder organischen Säure steht.

Die Verbindungen der Formel III werden weiter mit Thioharnstoffen der Formel

5 IVa,



IVa

die mit Verbindungen der Formeln IVb und IVc in einem tautomeren Gleichgewicht stehen können und worin R2 und R3 die angegebenen Bedeutungen besitzen, zu  
 10 Verbindungen der Formel I x HZ bzw. I' x HZ umgesetzt, wobei gegebenenfalls die Verbindungen der allgemeinen Formel I x HZ bzw. I' x HZ mit organischen oder anorganischen Basen in ihre freie Form der Formel I bzw. I' überführt werden. Diese wiederum können mit Hilfe einer anorganischen oder organischen Säure in ein anderes Säureadditionssalz überführt werden.

15

Als anorganische Säuren kommen beispielsweise in Betracht:

Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, sowie Schwefelsäure, Phosphorsäure und Amidosulfonsäure.

20 Als organische Säuren seien beispielsweise genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Benzoesäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, L-Ascorbinsäure, Salizylsäure, Isäthionsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on, 6-Methyl-1,2,3-  
 25 oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid.

Die oben beschriebene Verfahrensweise wird vorteilhaft so ausgeführt, daß man die Verbindungen III mit den Thioharnstoffen IVa im molaren Verhältnis von 1:1 bis 1:1,5 umsetzt. Die Reaktion wird vorteilhaft in einem inerten Lösemittel, z.B. in

polaren organischen Lösemitteln wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Nitromethan oder Diethylenglykoldimethylether durchgeführt. Als besonders vorteilhafte Lösemittel erweisen sich jedoch Essigsäuremethylester und Essigsäureethylester,

5 kurzkettige Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, sowie niedere Dialkylketone, wie z.B. Aceton, Butan-2-on oder Hexan-2-on. Auch Gemische der angeführten Reaktionsmedien können angewandt werden; so wie auch Gemische der aufgeführten Lösemittel mit Solventien, die für sich alleine genommen weniger geeignet sind, verwendet werden können, wie z.B. Gemische aus Methanol mit

10 Benzol, Ethanol mit Toluol, Methanol mit Diethylether oder mit tert. Butylmethylether, Ethanol mit Tetrachlormethan, Aceton mit Chloroform, Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, wobei das jeweils polarere Lösemittel zweckmäßigerweise im Überschuß verwendet werden soll. Die Reaktionspartner können im jeweiligen Reaktionsmedium suspendiert oder gelöst vorliegen.

15 Grundsätzlich können die Reaktionspartner auch ohne Lösemittel umgesetzt werden, insbesondere dann, wenn das jeweilige Thioamid einen möglichst tiefen Schmelzpunkt hat. Die Reaktion verläuft nur wenig exotherm und kann zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und  $150^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt zwischen  $30^{\circ}\text{C}$  und  $130^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt werden. Als besonders günstig erwies sich in der Regel ein Temperaturbereich zwischen  $70^{\circ}\text{C}$

20 und  $110^{\circ}\text{C}$ .

Die Reaktionsdauer ist weitgehend von der Reaktionstemperatur abhängig und liegt zwischen 2 Minuten und 3 Tagen bei höheren bzw. niedrigeren Temperaturen. Im günstigen Temperaturbereich liegt die Reaktionsdauer im

25 allgemeinen zwischen 5 Minuten und 48 Stunden.

Häufig scheiden sich die Verbindungen I und I' in Form ihrer Säureadditionssalze I x HZ und I' x HZ im Verlauf der Reaktion schwerlöslich ab, zweckmäßig wird nachträglich noch ein geeignetes Fällungsmittel zugesetzt. Als solches verwendet

30 man z.B. Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Cyclohexan oder Heptan oder Tetrachlormethan; insbesondere erwiesen sich Essigsäurealkylester wie Essigsäureethylester oder Essigsäure-n-butylester oder Dialkylether wie

Diethylether, Diisopropylether, Di-n-butylether oder tert. Butylmethylether als besonders geeignet. Bleibt nach Ende der Reaktion das Reaktionsgemisch in Lösung, so kann man die Salze der Verbindungen I oder I', ggf. nach Konzentrierung der Reaktionslösung, mit einem der genannten Fällungsmittel ausfällen. Ferner kann man die Lösung des Reaktionsgemisches auch vorteilhaft in die Lösung eines der genannten Fällungsmittel unter Rühren einfiltrieren. Da die Reaktion der Verbindungen III mit den Thioharnstoffen IVa praktisch quantitativ abläuft, sind die erhaltenen Rohprodukte meistens bereits analytisch rein. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann auch so durchgeführt werden, daß die Reaktionsmischung unter Zusatz einer organischen Base, wie z.B. Triethylamin oder Diisobutylamin oder Ammoniak oder Morpholin oder Piperidin oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en alkalisch gestellt wird, und das Reaktionsrohprodukt nach Konzentrierung chromatographisch, z.B. über eine Kieselgelsäule, gereinigt wird. Als geeignete Elutionsmedien dafür erweisen sich z.B. Gemische von Essigsäureethylester mit Methanol, Gemische von Dichlormethan mit Methanol, Gemische von Toluol mit Methanol oder Essigsäureethylester oder Gemische von Essigsäureethylester mit Kohlenwasserstoffen wie Heptan. Erfolgt die Reinigung des Rohproduktes auf die zuletzt beschriebene Weise, kann aus der so gewonnenen reinen Base der Formel I oder I' ein Säureadditionsprodukt so gewonnen werden, daß man die Base in einem organischen protischen Lösemittel wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder in einem organischen aprotischen Lösemittel wie Essigsäureethylester, Diethylether, Diisopropylether, tert. Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Aceton oder Butan-2-on löst oder suspendiert und diese Mischung anschließend mit einer wenigstens äquimolaren Menge einer anorganischen Säure wie z.B. Chlorwasserstoffsäure, gelöst in einem inerten Lösemittel wie z.B. Diethylether oder Ethanol, oder einer anderen der weiter oben genannten anorganischen oder organischen Säuren versetzt.

Die Verbindungen der Formel I und I' können aus einem inerten, geeigneten Lösemittel wie z.B. Aceton, Butan-2-on, Acetonitril, Nitromethan umkristallisiert werden. Besonders vorteilhaft ist aber die Umfällung aus einem Lösemittel wie

z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Nitromethan, Acetonitril, vorzugsweise Methanol oder Ethanol.

Die Reaktion der Verbindungen der Formel III mit den Thioharnstoffen der Formel  
5 IVa kann auch so durchgeführt werden, daß man zur Reaktionsmischung eine wenigstens äquimolare Menge einer Base, wie z.B. Triethylamin, zufügt und die so erhaltenen Verbindungen I oder I' anschließend gegebenenfalls in ihre Säureadditionsprodukte überführt.

In den Verbindungen der Formel III kommen als Rest eines aktivierten Esters Z  
10 beispielsweise in Frage: Cl, Br, J, O-C(O)-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-4-NO<sub>2</sub>, O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-4-CH<sub>3</sub>, O-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

Die Säureadditionsprodukte I x HZ und I' x HZ können durch Behandlung mit Basen zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I und I' umgesetzt werden. Als Basen kommen beispielsweise Lösungen anorganischer Hydroxide, wie  
15 Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Bariumhydroxid, Carbonate oder Hydrogencarbonate, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Ammoniak und Amine, wie Triethylamin, Diisopropylamin, Dicyclohexylamin, Piperidin, Morpholin, Methyl-dicyclohexylamin in Frage.

20 Thioharnstoffe der allgemeinen Formel IVa sind entweder kommerziell erhältlich oder können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

Erfindungsgemäß wurden außer den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Derivaten auch die in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellten  
25 Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionsprodukte erhalten:

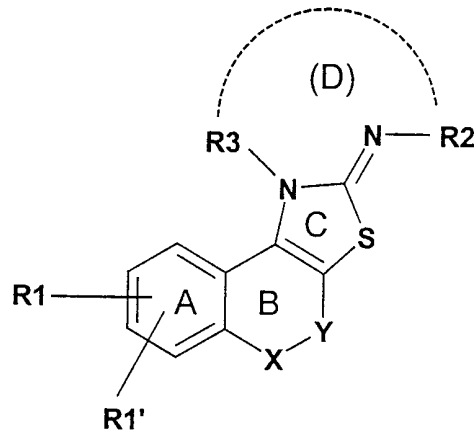


Tabelle 1: Beispiele

Formel I

Beispiel	R <sub>1</sub> ; R <sub>1</sub> '	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Y	X	Salz	Fp. [°C]
1	5-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ; 6-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	298
2	5-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ; 6-Cl	CH <sub>2</sub> -(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>2</sub> -(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	-	CH <sub>2</sub>	HBr	243
3	6-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	278
4	6-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	281
5	6-Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		-	CH <sub>2</sub>	HCl	258
6	6-Cl	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	256
7	6-Cl	CH <sub>2</sub> -COOH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	243
8	5-F	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	O	HCl	234
9	5-F	CH <sub>2</sub> -COOH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	O	HCl	256
10	5-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	256
11	7-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	250
12	5-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	249
13	6-F	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	250
14	6-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	-	171
15	6-(O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	251
16	6-O-CH <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	276
17	6-O-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	240
18	7-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-4-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	-	231
19	5-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	256
20	6-(O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	229
21	6-O-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		-	CH <sub>2</sub>	HCl	271
22	6-O-CH <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	251
23	6-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	213
24	6-Cl	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-4-Cl	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-4-Cl	-	CH <sub>2</sub>	-	235

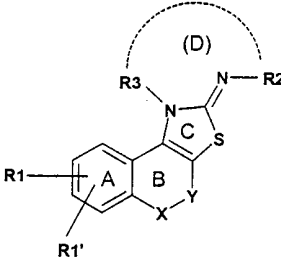
25	6-Cl	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-4-OCH <sub>3</sub>	(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-4-OCH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	243
26	6-(O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		-	CH <sub>2</sub>	HBr	243
27	6-(O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	205
28	6-(O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		-	CH <sub>2</sub>	HBr	250
29	6-CONH <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	243
30	6-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	231
31	6-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	266
32	6-Cl	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-C(O)O- CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HBr	223
33	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>2</sub>	-	119
34	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	HCl	195
35	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	2HCl	Z. ab 230
36	6-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	-	Z. ab 120

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie als Anorektika geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Obesitas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie zur Behandlung von Typ II Diabetes.

#### Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an männlichen NMRI Mäusen. Nach 24stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit dem unbehandelten Kontrolltieren verglichen.

Tabelle 2: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu dem unbehandelten Tiere.

Verbindung/Beispiel  Formel I	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [ml]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der unbehandelten Kontrolltiere N / [ml]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle	Bemerkungen
R1=R1'=H, X=CH <sub>2</sub> , Y=CH <sub>2</sub> ; R <sub>2</sub> - R <sub>3</sub> =(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> x HBr (Stand der Technik)	50	5 / nicht auswertbar	5 / 4,08	nicht auswertbar	akute Toxizität bei allen Tieren der Gruppe (Krämpfe) ; 1 Tier †
Beispiel 15	50	5 / 0,22	5 / 4,30	95	keine
Beispiel 16	50	5 / 0,24	5 / 3,84	94	keine
Beispiel 17	50	5 / 0,94	5 / 3,84	74	keine
Beispiel 21	50	5 / 0,08	5 / 3,58	98	keine
Beispiel 22	50	5 / 0,08	5 / 4,50	98	keine
Beispiel 24	50	5 / 0,30	5 / 4,26	93	keine

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindungen der Formel I eine gute  
 5 anorektische Wirkung zeigen. Bei den Versuchstieren wurden keine  
 Nebenwirkungen beobachtet.

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die angegebenen Zersetzungspunkte sind nicht korrigiert und generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

Ausführungsbeispiel 1:

5 (6-Chlor-3-methyl-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)-methyl-amin  
Hydrobromid: (Verbindung des Beispiels 3):

a) 6-Chlor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-  
ol Hydrobromid:

10 2,47 g (10 mMol) 2-Brom-5-chlor-indan-1-on werden in 30 ml Aceton gelöst  
und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 1,05 g (10 mMol) N,N'-  
Dimethylthioharnstoff in 10 ml Aceton versetzt und 5 h bei Raumtemperatur  
gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Nach  
Kristallisation aus Methanol/Diethylether erhält man das Hydrobromid des 6-  
Chlor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ols  
15 mit dem Schmelzpunkt 181-183°C.

b) (6-Chlor-3-methyl-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)-methyl-amin:

20 3,05 g (10mMol) 6-Chlor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-  
indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol Hydrobromid werden in 20 ml Eisessig suspendiert  
und 4 h unter Rückfluß gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und  
saugt den Niederschlag ab. Man erhält das Hydrobromid des (6-Chlor-3-  
methyl-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)-methyl-amins mit dem  
Schmelzpunkt 278°C.

25 Ausführungsbeispiel 2:

(8-Fluor-1-methyl-1,4-dihydro-chromeno[4,3-d]thiazol-2-yliden-amino)-essigsäure Hydrochlorid (Verbindung des Beispiels 9):

a) N-tert.Butoxycarbonylmethyl-N'-methylthioharnstoff

erhält man durch Umsetzung von 16.8 g Glycin-tert.butylester Hydrochlorid in  
5 100 ml Essigester mit 8 g Methylisothiocyanat und Zugabe von 13.8 ml  
Ethylacetat. Man rührt 4 Stunden bei 35°C, läßt sodann 2 Tage bei  
Raumtemperatur stehen. Der Niederschlag wird abfiltriert, die organische  
Phase mit Natriumbicarbonat und mit Natriumchloridlösung gewaschen und  
nach Trocknung der Extraktionslösung das Lösungsmittel im Vakuum  
10 verdampft. Man erhält den Thioharnstoff als leicht bräunlich gefärbtes Öl.

b) (8-Fluor-1-methyl-1,4-dihydro-chromeno[4,3-d]thiazol-2-yliden-amino)-  
essigsäure Hydrobromid

erhält man durch Zugabe von 3,1 g N-tert.Butoxycarbonylmethyl-N'-  
methylthioharnstoff zu einer Lösung von 3,7 g 3-Brom-6-fluor-4-chromanon  
15 in Aceton und anschließender Rührung bei Raumtemperatur für 24 Stunden  
und weiteren 8 Stunden bei 40 °C. Nach dem Abdestillieren wird der  
amorphe ölige Rückstand in Ethylacetat bei 0°C zur Kristallisation gebracht.  
Farblose Kristalle, Schmp. 184°C.

c) (8-Fluor-1-methyl-1,4-dihydro-chromeno[4,3-d]thiazol-2-yliden-amino)-  
20 essigsäure Hydrochlorid

erhält man durch Kochen von 4,3 g (8-Fluor-1-methyl-1,4-dihydro-  
chromeno[4,3-d]thiazol-2-yliden-amino)-essigsäure Hydrobromid in 60 ml  
Eisessig über 2 Stunden, nachfolgenden Stehenlassen für 6 Stunden bei  
Raumtemperatur, anschließendem Abkühlen auf etwa 10°C und Abfiltrieren  
25 des kristallinen Niederschlages. Man kristallisiert aus einem Gemisch aus  
Eisessig und wenig Wasser und einigen Millilitern wässriger Salzsäure um  
und kühlt auf 0°C ab. Farblose Kristalle, Schmp. 256 °C.

Ausführungsbeispiel 3:

5 (5-Methansulfonyl-3-methyl-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)-methyl-amin  
Hydrochlorid (Verbindung des Beispiels 10):

a) 5-Methansulfonyl-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-  
d]thiazol-3a-ol:

10

1.45 g 2-Brom-6-methansulfonyl-indan-1-on werden in 15 ml Aceton gelöst  
und unter Rühren mit 0.65 g N,N'-Dimethylthioharnstoff in 10 ml Aceton  
versetzt. Aus der zunächst klaren Lösung kristallisiert nach ca. 10 min das  
Hydrobromid von 5-Methansulfonyl-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-  
15 tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol aus. Man rührt 1 h bei Raumtemp.

15

nach, saugt ab und wäscht mit wenig Aceton nach. 2.1 g Hydrobromid  
(Schmp. 265°C) werden in 10 ml Methanol suspendiert und mit 1 ml  
Triethylamin versetzt. Nach 15 Min gibt man dazu 150 ml Wasser und rührt 1  
h unter Eiskühlung. Das gebildete Produkt wird abgesaugt und mit wenig  
20 kaltem Wasser nachgewaschen. Man erhält 5-Methansulfonyl-3-methyl-2-  
methylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol mit dem  
Schmelzpunkt 158°C.

20

b) (5-Methansulfonyl-3-methyl-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)-  
25 methyl-amin Hydrochlorid:

25

312 mg 5-Methansulfonyl-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-  
indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol werden in 20 ml halbkonz. Salzsäure 3 h bei  
Raumtemp. gerührt. Danach erwärmt man 1 h auf 60°C. Die Lösung wird

filtriert, vorsichtig i.Vak. eingeengt ( $\leq 60^\circ\text{C}$ ) und der verbleibende Rückstand mit Ethanol ausgerührt. Man saugt ab, wäscht mit wenig Ethanol nach und erhält (5-Methansulfonyl-3-methyl-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)-methyl-amin Hydrochlorid, Schmp.  $>250^\circ\text{C}$ .

5

Ausführungsbeispiel 4:

[6-(4-Chlor-phenoxy)-3-methyl-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-ylidene]-methyl-amin Hydrochlorid (Verbindung des Beispiels 15):

6-(4-Chlorphenoxy)-3-methyl-2-methylamino-8,8a-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-  
10 ol Hydrochlorid werden in 15 ml Eisessig für 4 Stunden unter Rückfluß gekocht, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand unter Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Schmp.  $250-252^\circ\text{C}$

Ausführungsbeispiel 5:

15 Methyl-[3-methyl-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden]-amin Hydrobromid (Verbindung des Beispiels 18):

a) 4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-indan-1-on:

6,33 g (0,03 Mol) 4-Bromindan-1-on und 5,7 g (0,03 Mol) 4-Trifluormethyl-phenylboronsäure werden mit 6,36 g (0,06 Mol) Natriumcarbonat in einer  
20 Mischung aus 100 ml Toluol mit 20 ml Ethanol und 20 ml Wasser suspendiert. Unter einer Argonatmosphäre werden 320 mg (1,42 mMol) Palladium-II-acetat und 787 mg (3 mMol) Triphenylphosphin zugegeben, und die Mischung wird 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Ende der Reaktion wird der Ethanolanteil im Vakuum verdampft, der Rückstand mit 50 ml 0,5 N  
25 Natronlauge versetzt, gerührt und über eine Klärschicht abgesaugt. Die organische Phase des Filtrats wird abgetrennt, 3 x mit jeweils 50 ml Wasser

ausgeschüttelt, einmal mit gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit n-Heptan/Essigsäureethylester 3/1 chromatographiert. Man erhält 4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-indan-1-on mit dem Schmelzpunkt 75-78°C.

b) 2-Brom-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-indan-1-on:

2,76 g (10 mMol) 4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-indan-1-on werden in 20 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 10µl einer 48%igen Lösung von HBr in Eisessig unter Rühren mit einer Lösung von 0,516 ml (10,05 mMol) Brom in Eisessig versetzt. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in eine Mischung aus 100 ml Wasser mit 100 g Eis und 100 mg Natriumhydrogensulfit gegeben, und die resultierende Suspension wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die organische Phase wird 3 x mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Dichlormethan/n-Heptan 3/1 chromatographiert. Es wird neben wenig 2,2-Dibromverbindung das 2-Brom-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-indan-1-on mit dem Schmelzpunkt 102-105°C erhalten.

c) 3-Methyl-2-methylimino-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol Hydrobromid:

426 mg (1,2 mMol) 2-Brom-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-indan-1-on und 130,2 mg (1,25 mMol) N, N'-Dimethylthioharnstoff werden in 10 ml Aceton gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält das Hydrobromid des 3-Methyl-2-methylimino-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ols mit dem Schmelzpunkt 202-204°C.

d) Methyl-[3-methyl-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden]-amin Hydrobromid:

425,5 mg (1 mMol) 3-Methyl-2-methylimino-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol Hydrobromid werden in 10 ml Eisessig suspendiert und 3 h bei 100°C gerührt. Danach wird das Lösemittel im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, filtriert, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält Methyl-[3-methyl-7-(4-trifluormethyl-phenyl)-3,8-dihydro-indeno[1,2-d]thiazol-2-yliden]-amin Hydrobromid mit dem Schmelzpunkt 230-233°C.

10 Ausführungsbeispiel 6:

7-Phenoxy-4H,9H-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]indeno[1,2-d]thiazol Hydrobromid (Verbindung des Beispiels 24):

0,73 g des entsprechenden Hydrobromides des 9aH,4aH,4a-Hydroxy-Derivates werden in 20 ml Eisessig für 2 Stunden auf 100°C erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand unter Diisopropylether zur Kristallisation gebracht. Schmp. 235 °C.



O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R1' H, F, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann; SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5

R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

10

R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH, oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

15

oder

20 R2 und R3 bilden gemeinsam eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

25

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

Y eine direkte Bindung, -CH<sub>2</sub>- ;

30

X CH<sub>2</sub>, O, S;

- R1 F, Cl, Br, J, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
 CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl,  
 (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein,  
 mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können,  
 oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph,  
 NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;  
 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein  
 kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN,  
 OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl,  
 Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-  
 Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-  
 Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl-  
 oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F,  
 Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>,  
 NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Alkyl, oder CONH<sub>2</sub>;  
 1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit  
 Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;  
 Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl  
 oder Benzyl substituiert sein kann;
- R1' H, F, Cl, J, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder  
 alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein  
 Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-  
 CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;  
 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der  
 Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, J, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>; 1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann; Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH, oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

oder

R2 und R3 bilden gemeinsam eine -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

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

5

Y eine direkte Bindung, -CH<sub>2</sub>- ;

X CH<sub>2</sub>, O, S;

10 R1

F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl,  
(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein,  
mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können,  
oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph,  
15 NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;  
SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein  
kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN,  
OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl,  
20 Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-  
Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-  
Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl-  
oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F,  
Cl, Br, J, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>,  
25 NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;  
1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit  
Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;  
Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl  
30 oder Benzyl substituiert sein kann;

- R1' H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;
- SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, J, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>; 1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann; Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;
- R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH, oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;
- R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl,

Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle  
5 Derivate.

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

- 10 Y eine direkte Bindung;
- X CH<sub>2</sub>, O;
- R1 F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
15 CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;
- 20 SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-  
25 Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder  
30 CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

5

R1' H, F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können, oder ein Wasserstoff durch OH, OC(O)CH<sub>3</sub>, OC(O)H, O-CH<sub>2</sub>-Ph, NH<sub>2</sub>, NH-CO-CH<sub>3</sub> oder N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub> ersetzt sein kann;

SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, Biphenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, 1- oder 2-Naphthyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein bis 2-fach substituiert sein können mit F, Cl, OH, CF<sub>3</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub>;

10

15

20

1,2,3-Triazol-5-yl, wobei der Triazolring in 1-, 2- oder 3-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

25

Tetrazol-5-yl, wobei der Tetrazolring in 1- oder 2-Stellung mit Methyl oder Benzyl substituiert sein kann;

R2 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

30

- R3 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH, wobei n = 1-4 sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Thienyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Furyl, wobei n = 0 - 5 sein kann und worin Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Furyl jeweils bis zu zweimal mit Cl, F, CN, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- 10 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.
6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere anorektische  
15 Wirkstoffe.
7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
- 20 8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.
9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in  
25 Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in  
30 Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.

11. 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  
5 vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder  
10 Behandlung der Obesitas.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder  
15 Behandlung des Typ II Diabetes.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/00926

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 C07D277/60 C07D513/04 A61K31/428 A61K31/429 A61P3/04

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

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)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 174 397 A (GRANZER ERNOLD ET AL) 13 November 1979 (1979-11-13) claim 1 column 9 -column 14 column 15, line 38 - line 43 ---	1-13
Y	US 3 507 868 A (MANNING, ROBERT E.) 21 April 1970 (1970-04-21) cited in the application claim 1 column 1, line 50 - line 64 column 2, line 55 - line 58 ---	1-13
A	US 5 869 492 A (DAVIES ROY VICTOR ET AL) 9 February 1999 (1999-02-09) claim 1 column 7, line 29 - line 37 ---	1-13
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

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

19 May 2000

Date of mailing of the international search report

09.06.00

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

Seymour, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00926

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ARYA, V. P. ET AL: "Synthesis of new heterocycles. III. Syntheses of certain novel condensed imidazo[2,1-b]thiazoles and thiazolo[3,2-.alpha.]pyrimidines" INDIAN J. CHEM. (1971), 9(11), 1204-8 , XP000887076 examples VIII,IX,XI,XIV,XIX,XXII,XXIV -----	1-11
A	DESTEVENS, G. ET AL: "Investigations in Heterocycles. II. Unsymmetrical Ureas, Thioureas and Related Thiazolines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 23, 1958, pages 114-116, XP000887058 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 table III -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP00/00926

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
- 2.  Claims Nos.: —  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
See Supplemental Sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
  
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/EP00/00926

ADDITIONAL MATTER

PCT/ISA/210

Continuation of Box I.2

Claims 1-3 are not clear and do not meet the requirements according to PCT Article 6 in so far as the matter for which protection is sought has not been clearly defined. The functional specification "physiologically functional derivatives" does not make it possible for a person skilled in the art to determine which technical features are necessary to carry out the above-mentioned function.

The lack of clarity is such that a meaningful comprehensive search was deemed impossible. For this reason, the search was restricted to the compounds of formula I according to claims 1-4, to their physiologically acceptable salts and to the corresponding medicaments, compounds, method and utilizations according to claims 5-13.

The applicant's attention is drawn to the fact that patent claims, or parts of patent claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective whether or not the patent claims are amended following receipt of the International Search Report (PCT Art. 19) or whether or not the applicant files new patent claims during any PCT Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat | Application No

PCT/EP 00/00926

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4174397	A	13-11-1979	DE 2640358	A 16-03-1978
			AT 171881	A 15-01-1984
			AT 365181	B 28-12-1981
			AT 643577	A 15-05-1981
			AU 509651	B 22-05-1980
			AU 2865777	A 15-03-1979
			BE 858520	A 08-03-1978
			CA 1089458	A 11-11-1980
			DK 397777	A 09-03-1978
			ES 462065	A 01-06-1978
			FI 772642	A 09-03-1978
			FR 2364219	A 07-04-1978
			GB 1592272	A 01-07-1981
			HU 175751	B 28-10-1980
			IT 1084414	B 25-05-1985
			JP 53034771	A 31-03-1978
			NL 7709697	A 10-03-1978
			NO 773094	A 09-03-1978
			NZ 185105	A 11-12-1979
			SE 7710084	A 09-03-1978
ZA 7705405	A 26-07-1978			
-----				
US 3507868	A	21-04-1970	NONE	
-----				
US 5869492	A	09-02-1999	AU 708789	B 12-08-1999
			AU 6358996	A 05-02-1997
			BG 102084	A 31-08-1998
			BR 9609525	A 23-02-1999
			EP 0836606	A 22-04-1998
			JP 11508568	T 27-07-1999
			NO 976157	A 30-12-1997
			NZ 312130	A 30-08-1999
			PL 324337	A 25-05-1998
			SK 179297	A 08-07-1998
			CA 2222725	A 23-01-1997
			CZ 9703762	A 17-06-1998
			WO 9702269	A 23-01-1997
			HR 960306	A 30-04-1998
			HU 9901258	A 30-08-1999
-----				

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte: onales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00926

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D277/60 C07D513/04 A61K31/428 A61K31/429 A61P3/04

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

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)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 174 397 A (GRANZER ERNOLD ET AL) 13. November 1979 (1979-11-13) Anspruch 1 Spalte 9 - Spalte 14 Spalte 15, Zeile 38 - Zeile 43 ---	1-13
Y	US 3 507 868 A (MANNING, ROBERT E.) 21. April 1970 (1970-04-21) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 Spalte 1, Zeile 50 - Zeile 64 Spalte 2, Zeile 55 - Zeile 58 ---	1-13
A	US 5 869 492 A (DAVIES ROY VICTOR ET AL) 9. Februar 1999 (1999-02-09) Anspruch 1 Spalte 7, Zeile 29 - Zeile 37 ---	1-13
	-/--	

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Mai 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

09.06.00

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

Seymour, L

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>ARYA, V. P. ET AL: "Synthesis of new heterocycles. III. Syntheses of certain novel condensed imidazo'2,1-b!thiazoles and thiazolo'3,2-.alpha.!pyrimidines"  INDIAN J. CHEM. (1971), 9(11), 1204-8 ,  XP000887076  Beispiele VIII, IX, XI, XIV, XIX, XXII, XXIV  -----</p>	1-11
A	<p>DESTEVENS, G. ET AL: "Investigations in Heterocycles. II. Unsymmetrical Ureas, Thioureas and Related Thiazolines"  JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY.,  Bd. 23, 1958, Seiten 114-116, XP000887058  AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US  ISSN: 0022-3263  Tabelle III  -----</p>	1-11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/00926

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
  
3.  Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
\_\_\_\_\_

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die Ansprüche 1 - 3 sind nicht klar und erfüllen die Erfordernisse des Artikels 6 PCT insofern nicht, als der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. Die funktionelle Angabe "physiologisch funktionelle Derivate" ermöglicht es einem Fachmann nicht, festzustellen, welche technischen Merkmale notwendig sind, um die genannte Funktion durchzuführen.

Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 4 sowie deren physiologisch verträgliche Salze und entsprechende Arzneimittel, Verbindungen, Verfahren und Verwendungen nach Ansprüchen 5 - 13.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00926

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4174397 A	13-11-1979	DE 2640358 A	16-03-1978
		AT 171881 A	15-01-1984
		AT 365181 B	28-12-1981
		AT 643577 A	15-05-1981
		AU 509651 B	22-05-1980
		AU 2865777 A	15-03-1979
		BE 858520 A	08-03-1978
		CA 1089458 A	11-11-1980
		DK 397777 A	09-03-1978
		ES 462065 A	01-06-1978
		FI 772642 A	09-03-1978
		FR 2364219 A	07-04-1978
		GB 1592272 A	01-07-1981
		HU 175751 B	28-10-1980
		IT 1084414 B	25-05-1985
		JP 53034771 A	31-03-1978
		NL 7709697 A	10-03-1978
		NO 773094 A	09-03-1978
		NZ 185105 A	11-12-1979
		SE 7710084 A	09-03-1978
		ZA 7705405 A	26-07-1978
US 3507868 A	21-04-1970	KEINE	
US 5869492 A	09-02-1999	AU 708789 B	12-08-1999
		AU 6358996 A	05-02-1997
		BG 102084 A	31-08-1998
		BR 9609525 A	23-02-1999
		EP 0836606 A	22-04-1998
		JP 11508568 T	27-07-1999
		NO 976157 A	30-12-1997
		NZ 312130 A	30-08-1999
		PL 324337 A	25-05-1998
		SK 179297 A	08-07-1998
		CA 2222725 A	23-01-1997
		CZ 9703762 A	17-06-1998
		WO 9702269 A	23-01-1997
		HR 960306 A	30-04-1998
		HU 9901258 A	30-08-1999