



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 60 835 A1** 2005.07.21

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 60 835.4**

(22) Anmeldetag: **23.12.2003**

(43) Offenlegungstag: **21.07.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 473/06**

**C07D 487/04, A61K 31/522, A61K 31/519,  
A61P 3/00, A61P 19/00**

(71) Anmelder:

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

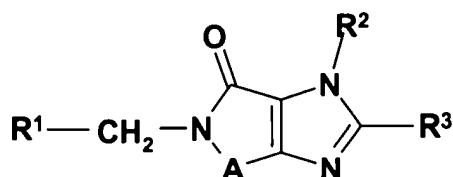
(72) Erfinder:

**Himmelsbach, Frank, Dr., 88441 Mittelbiberach,  
DE; Langkopf, Elke, Dr., 88447 Warthausen, DE;  
Eckhardt, Matthias, Dr., 88400 Biberach, DE;  
Hauel, Norbert, Dr., 88433 Schemmerhofen, DE;  
Tadayyon, Mohammad, Dr., 89073 Ulm, DE;  
Thomas, Leo, Dr., 88400 Biberach, DE**

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

(54) Bezeichnung: **Bicyclische Imidazolverbindungen, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel**

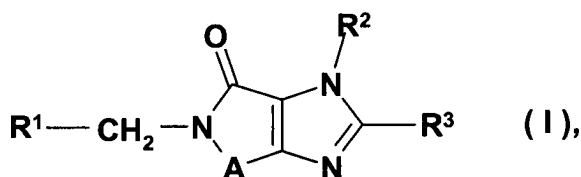
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Imidazolverbindungen der allgemeinen Formel,



in der R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> und A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

## Beschreibung

**[0001]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue bicyclische Imidazolverbindungen der allgemeinen Formel



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

**[0002]** In der obigen Formel I bedeuten

R<sup>1</sup> eine durch die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chinolinyl-, Phenylchinolinyl-, Isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpholin-4-yl-Gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)carbonyl-, [Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkinyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe bedeuten,

oder eine durch die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> substituierte Pyridazinyl-, Phenylpyridazinyl-, (Pyridazinylphenyl)carbonyl-, Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, (Pyrimidinylphenyl)-carbonyl-, Pyrazinyl-, Phenylpyrazinyl-, (Pyrazinylphenyl)carbonyl-, Cinnolinyl-, Phenylcinnolinyl-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Phthalazinyl-, Phenylphthalazinyl-, Chinoxalinyl-, Phenylchinoxalinyl-, Naphthyridinyl- oder Phenylnaphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sup>2</sup> eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe,

eine t-Buten-1-yl-, 3-Methyl-1-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl- oder 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl- oder 2-Cyanobenzyl-Gruppe,

R<sup>3</sup> eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-azepan-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe

oder eine durch die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituierte Aminogruppe, in der

R<sup>4</sup> eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und

R<sup>5</sup> eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine -CO-N(R<sup>6</sup>)- Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemei-

nen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet, eine durch R<sup>6</sup> substituierte -CH=CH- Gruppe, wobei R<sup>6</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist, eine -C(R<sup>7</sup>)=N- Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>7</sup> ein ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet, oder eine -N=C(R<sup>7</sup>)- Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R<sup>7</sup> wie vorstehend erwähnt definiert ist,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen eine durch R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> substituierte Phenylgruppe zu verstehen ist und R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind, und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

**[0003]** Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup> eine durch die Reste R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chinolinyl-, Phenylchinolinyl-, Isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe bedeuten,

oder eine durch die Reste R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> substituierte Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, (Pyrimidinylphenyl)carbonyl-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Chinoxaliny-, Phenylchinoxaliny- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sup>2</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

R<sup>3</sup> eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder eine durch die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituierte Aminogruppe, in der

R<sup>4</sup> eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und

R<sup>5</sup> eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine -CO-N(R<sup>6</sup>)- Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>6</sup> eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

oder eine -N=C(R<sup>7</sup>)- Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>7</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

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

**[0004]** Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R<sup>1</sup> eine durch die Reste R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> substituierte Phenylpyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe und

R<sup>11</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-Gruppe bedeuten,

oder eine durch die Reste R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> substituierte Phenylpyrimidinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxaliny- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sup>2</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

R<sup>3</sup> eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder eine durch die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> substituierte Aminogruppe, in der

R<sup>4</sup> eine Methylgruppe und

R<sup>5</sup> eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

und A eine -CO-N(R<sup>6</sup>)- Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>6</sup> eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

oder eine -N=C(R<sup>7</sup>)- Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>7</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,

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

**[0005]** Eine erste Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der obigen Formel I, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und A wie bereits erwähnt definiert sind und  $R^3$  eine 3-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

**[0006]** Eine zweite Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der obigen Formel I, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und A wie bereits erwähnt definiert sind und  $R^3$  eine Piperazin-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

**[0007]** Eine dritte Untergruppe betrifft diejenigen Verbindungen der obigen Formel I, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und A wie bereits erwähnt definiert sind und  $R^3$  eine [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

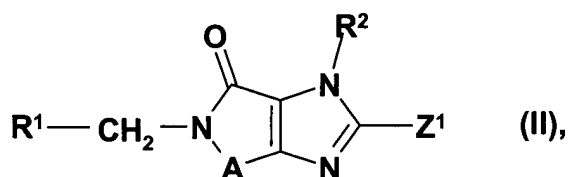
**[0008]** Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^1$  eine Chinoliny-, Isochinoliny-, Methylisochinoliny- oder Phenanthridiny-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, eine Chinazoliny- oder Methylchinazoliny-Gruppe, wobei ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, oder eine Chinoxaliny-Gruppe, in der beide Stickstoffatome durch Sauerstoffatome substituiert sind,  $R^2$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,  $R^3$  eine 3-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe und A eine  $-CO-N(R^6)-$  Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und  $R^6$  eine Methylgruppe bedeutet, oder eine  $-N=C(R^7)-$  Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und  $R^7$  ein Wasserstoffatom bedeutet, bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze; insbesondere sind folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I zu nennen:

- (a) 1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (b) 1-[(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (c) 1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (d) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
- (e) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und
- (f) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin,

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

**[0009]** Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

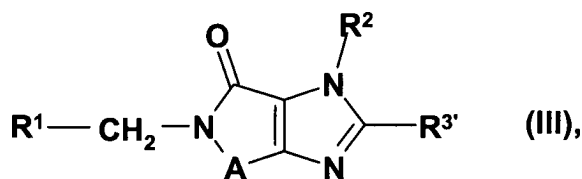
$R^1$ ,  $R^2$  und A wie eingangs erwähnt definiert sind und

$Z^1$  eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit  $R^3-H$ , dessen Enantiomeren oder dessen Salzen, wobei  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert ist.

**[0010]** Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether, N-Methyl-pyrrolidin-2-on oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Re-

aktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $180^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-10$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der Aminoverbindung  $\text{R}^3\text{-H}$  durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und A wie eingangs definiert sind und  $\text{R}^3$  eine der für  $\text{R}^3$  eingangs definierten Gruppen darstellt, in denen die Amino- oder Imino-Gruppe durch eine Schutzgruppe wie eine tert.-Butyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Formyl- oder Trifluoracetyl-Gruppe geschützt ist, wobei für die Amino-Funktion zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht kommt.

**[0011]** Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $80^{\circ}\text{C}$ .

**[0012]** Die Abspaltung des Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $60^{\circ}\text{C}$ , und bei einem Wasserstoffdruck von  $1$  bis  $7$  bar, vorzugsweise jedoch von  $3$  bis  $5$  bar.

**[0013]** Die Abspaltung der Formyl- und der Trifluoracetylgruppe erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $10$  und  $100^{\circ}\text{C}$ .

**[0014]** Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primärenamins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $50^{\circ}\text{C}$ .

**[0015]** Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

**[0016]** Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

**[0017]** Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Iodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $120^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  $10$  und  $100^{\circ}\text{C}$ .

**[0018]** Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $20$  und  $60^{\circ}\text{C}$ , und bei einem Wasserstoffdruck von  $1$  bis  $7$  bar, vorzugsweise jedoch von  $3$  bis  $5$  bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

**[0019]** Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

**[0020]** Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

**[0021]** Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

**[0022]** Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

**[0023]** So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

**[0024]** Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

**[0025]** Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

**[0026]** Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis IX).

**[0027]** Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

**[0028]** Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:  
Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell live Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubi-

lisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

**[0029]** 50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Ca-co-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Ca-co-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC<sub>50</sub> Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

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

**[0030]** Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1 an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

**[0031]** Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, daß sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen

zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Behandlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitis, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neurodegenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumordinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzephalomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

**[0032]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570) und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben SGLT2-Inhibitoren wie T-1095, Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha agonisten, PPAR-delta agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolesorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezeptors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2 Antagonisten oder  $\beta_3$ -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten des 5HT<sub>2c</sub> Rezeptors.

**[0033]** Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika,  $\beta$ -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

**[0034]** Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4  $\times$  täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

**[0035]** Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:



## Herstellung der Ausgangsverbindungen:

## Beispiel I

1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

**[0036]** Ein Gemisch aus 300 mg 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 151 mg 2-Chlormethyl-4-methyl-chinazolin-3-oxid und 220 mg Kaliumcarbonat in 50 ml Acetonitril wird sieben Minuten in der Mikrowelle bei 170 °C erhitzt. Anschließend wird das Acetonitril abdestilliert und der Kolbenrückstand über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (100:0 auf 90:10) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 121 mg (29 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 589 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel II

3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-T(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

**[0037]** Zu 15.00 g 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin und 16.00 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylsulfoxid werden 11.00 g (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben und die dicke hellbeige Suspension wird vier Stunden mit einem mechanischen Rührer bei ca. 114 °C gerührt. Dann werden nochmals 900 mg (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses wird weitere zwei Stunden bei 114 °C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit reichlich Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird gründlich verrieben, bis keine Klumpen mehr vorhanden sind, und absaugt. Der helle Feststoff wird erneut mit Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 19.73 g (94 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 417 [M+H]<sup>+</sup>

**[0038]** Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin

(Durchführung in N,N-Dimethylformamid bei 80 °C)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 387 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel III

3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

**[0039]** Zu 30.17 g 3-Methyl-8-brom-xanthin und 27.00 ml Hünigbase in 370 ml N,N-Dimethylformamid werden 17.06 g 1-Brom-2-butin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird nochmals 1 ml 1-Brom-2-butin nachgesetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ca. 300 ml Wasser verdünnt. Der entstandene helle Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60 °C getrocknet.

Ausbeute: 30.50 g (84 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 297, 299 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel IV

(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

**[0040]** Hergestellt durch Erhitzen von 450 mg 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 245 mg 2-Chlormethyl-chinolin-1-oxid und 800 mg Kaliumcarbonat in 5 ml N,N-Di-

methylformamid auf 80 °C.

Ausbeute: 622 mg (100 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.26 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 574 [M+H]<sup>+</sup>

**[0041]** Analog Beispiel IV werden folgenden Verbindungen erhalten:

(1)

1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.17 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 588 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.47 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 624 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.29 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 575 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-[(1,4-Dioxy-chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R<sub>f</sub>-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 591 [M+H]<sup>+</sup>

(5)

2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxychinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 544 [M+H]<sup>+</sup>

(6)

2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 558 [M+H]<sup>+</sup>

(7)

2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-oxyphenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

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

(8)

2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-oxychinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 545 [M+H]<sup>+</sup>

(9)

2-[(R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,4-dioxychinoxalin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 561 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel V

##### 1-Chlormethyl-3-methyl-isochinolin-2-oxid

**[0042]** Eine Lösung aus 300 mg 1-Chlormethyl-3-methyl-isochinolin in 3 ml Methylenchlorid wird mit 390 mg 3-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit etwas Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das feste, gelbliche Rohprodukt wird mit tert.-Butylmethylether verrieben, abgesaugt, mit tert.-Butylmethylether nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 285 mg (88 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:2)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 208, 210 [M+H]<sup>+</sup>

**[0043]** Analog Beispiel V wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 6-Chlormethyl-phenanthridin-5-oxid

$R_f$ -Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:2)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 244, 246 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel VI

##### 2-Brommethyl-chinazolin-3-oxid

**[0044]** Eine Lösung von 1.00 g 2-Methyl-chinazolin-3-oxid in 30 ml Eisessig wird tropfenweise mit einer Lösung von 0.48 ml Brom in 10 ml Eisessig versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Der Eisessig wird größtenteils abdestilliert und der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Der ausgefallene, klumpige Niederschlag wird in Essigester aufgenommen. Der Essigester wird wieder abdestilliert und der feine Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol und tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 654 mg (44 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.52 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 239, 241 [M+H]<sup>+</sup>

#### Beispiel VII

##### 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazof[4,5-d]pyridazin-4-on

**[0045]** Zu einer Lösung von 1.80 g 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester in 25 ml Ethanol werden bei Raumtemperatur 0.31 ml Hydrazinhydrat (99%), gelöst in 1 ml Ethanol, zugetropft. Fünf Minuten später werden 1.5 ml konzentrierte Essigsäure zugefügt und das Gemisch wird 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit 10 ml Ethanol und 20 ml Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.25 g (74 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 267, 269 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.80 (s, 3H); 5.28 (s, 2H); 8.38 (s, 1H); 12.99 (s, 1H) ppm

#### Beispiel VIII

##### 2-Brom-3-(2-butin-1-yl)-5-formyl-3H-imidazol-4-carbonsäure-methylester

**[0046]** Zu einer Lösung von 13.5 g 2-Brom-1-(2-butin-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäuredimethylester in 220 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon-Atmosphäre bei -70°C 43 ml einer 1M Lösung von Diisobutyl-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran innerhalb 20 Minuten zugetropft. Es wird weitere vier Stunden bei -70°C gerührt, dann werden 20 ml einer Mischung aus 1M Salzsäure und Tetrahydrofuran zugetropft. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur werden ca. 200 ml Wasser hinzugegeben und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Petrolether/Essigester (80:20 auf 50:50) als Laufmittel gereinigt

Ausbeute: 6.40 g (52% der Theorie)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 285, 287 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.80 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 5.11 (s, 2H); 10.12 (s, 1H) ppm

#### Beispiel IX

##### 2-Brom-1-(2-butin-1-yl)-1H-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester

**[0047]** Eine Lösung von 15.0 g 2-Brom-imidazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, 5.15 ml 1-Brom-2-butin und 50 ml N,N-Diisopropylethylamin in 280 ml Tetrahydrofuran wird eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wird eingedampft, der Rückstand mit ca. 100 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Ethanol (100:0 auf 98:2) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 13.50 g (75 % der Theorie)

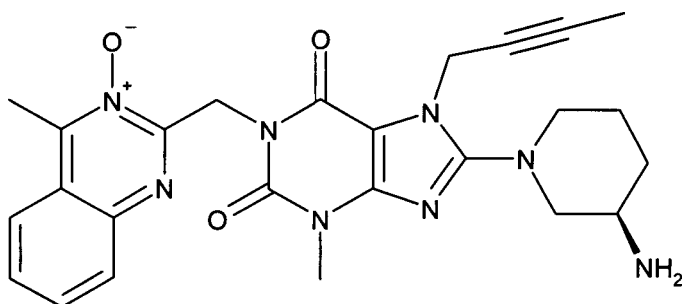
$R_f$ -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 315, 317 [M+H]<sup>+</sup>

## Herstellung der Endverbindungen:

## Beispiel 1

1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin



**[0048]** Ein Gemisch aus 121 mg 1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl)-xanthin und 0.59 ml Trifluoressigsäure in 4 ml Methylenchlorid wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid und Wasser verdünnt, mit 1N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es bleibt ein bräunlicher Feststoff zurück.

Ausbeute: 84 mg (84 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 489 [M+H]<sup>+</sup>

**[0049]** Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

$R_f$ -Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 474 [M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

$R_f$ -Wert: 0.39 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 488 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

$R_f$ -Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 524 [M+H]<sup>+</sup>

(4) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

$R_f$ -Wert: 0.41 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 475 [M+H]<sup>+</sup>

(5) 1-[(1,4-Dioxy-chinoxalin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

$R_f$ -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 491 [M+H]<sup>+</sup>

(6) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

$R_f$ -Wert: 0.33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 444 [M+H]<sup>+</sup>

(7) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

$R_f$ -Wert: 0.27 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 458 [M+H]<sup>+</sup>

(8) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(5-oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

(Durchführung mit isopropanolischer Salzsäure (5-6 M) in Methylenchlorid)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 494 [M+H]<sup>+</sup>

(9) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 445 [M+H]<sup>+</sup>

(10) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1,4-dioxy-chinoxalin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin

R<sub>F</sub>-Wert: 0.26 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI<sup>+</sup>): m/z = 461 [M+H]<sup>+</sup>

## Beispiel 2

### Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	230,0 mg

Herstellung:

**[0050]** Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

**[0051]** Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Film-dragees werden mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

## Beispiel 3

### Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
	220,0 mg

Herstellungsverfahren:

**[0052]** Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zuge-

mischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht:	220 mg
Durchmesser:	10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

#### Beispiel 4

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	300,0 mg

Herstellung:

**[0053]** Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

**[0054]** Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300 mg
Stempel:	10 mm, flach

#### Beispiel 5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:	
Wirkstoff	150,0 mg
Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
	ca. 420,0 mg

Herstellung:

**[0055]** Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung:	ca. 320 mg
Kapselhülle:	Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

## Beispiel 6

## Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	150,0 mg
Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
Polyoxyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg
	2000,0 mg

Herstellung:

**[0056]** Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

## Beispiel 7

## Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

Herstellung:

**[0057]** Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert. 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

## Beispiel 8

## Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirkstoff 0,01 n Salzsäure s.q.	10,0 mg
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

**[0058]** Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

## Beispiel 9

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

## Zusammensetzung:

Wirkstoff 0,01 n Salzsäure s.q.  
Aqua bidest

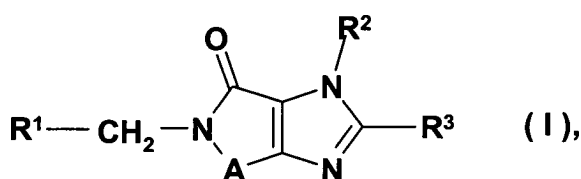
50,0 mg  
ad 10,0 ml

## Herstellung:

**[0059]** Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in denen

R<sup>1</sup> eine durch die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chino-  
linyl-, Phenylchinolinyl-, Isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoff-  
atom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und

R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, und

eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Hydroxy- oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C<sub>13</sub>-Alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Morpho-  
lin-4-yl-Gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonylamino-Gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylamino- oder N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-sulfonylamino-Gruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-carbonylgruppe,

eine Cyano-, Aminocarbonyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)carbonyl-, [Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcar-  
bonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfanyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfinyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonylgruppe,

eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2-4</sub>-Alkinylgruppe,

eine C<sub>3-4</sub>-Alkenyloxy- oder C<sub>3-4</sub>-Alkinyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyloxygruppe,

eine C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Aryl-C<sub>1-3</sub>-alkyloxygruppe,

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom  
oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cya-  
no-Gruppe bedeuten,

oder eine durch die Reste R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> substituierte Pyridazinyl-, Phenylpyridazinyl-, (Pyridazinylphenyl)carbo-  
nyl-, Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, (Pyrimidinylphenyl)carbonyl-, Pyrazinyl-, Phenylpyrazinyl-, (Pyrazinyl-  
phenyl)carbonyl-, Cinnolinyl-, Phenylcinnolinyl-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Phthalazinyl-, Phenylph-  
thalazinyl-, Chinoxalinyl-, Phenylchinoxalinyl-, Naphthyridinyl- oder Phenylnaphthyridinyl-Gruppe, wobei min-  
destens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und  
R<sup>10</sup> bis R<sup>12</sup> wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R<sup>2</sup> eine 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 2-Chlor-2-propen-1-yl- oder 3-Brom-2-propen-1-yl-Gruppe,

eine 1-Buten-1-yl-, 3-Methyl-1-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl- oder  
2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe oder

eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl-, 2-Chlorbenzyl-, 2-Brombenzyl- oder 2-Cyanobenzyl-Gruppe,

R<sup>3</sup> eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-azepan-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder



eine durch die Reste  $R^4$  und  $R^5$  substituierte Aminogruppe, in der  
 $R^4$  eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und  
 $R^5$  eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,  
 und A eine  $-CO-N(R^6)-$  Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und  
 $R^6$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet,  
 eine durch  $R^6$  substituierte  $-CH=CH-$  Gruppe, wobei  $R^6$  wie vorstehend erwähnt definiert ist,  
 eine  $-C(R^7)=N-$  Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und  
 $R^7$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-4}$ -Alkyl-,  $C_{3-6}$ -Cycloalkyl- oder Arylgruppe bedeutet,  
 oder eine  $-N=C(R^7)-$  Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und  $R^7$  wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeuten,  
 wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen eine durch  $R^{10}$  und  $R^{11}$  substituierte Phenylgruppe zu verstehen ist und  $R^{10}$  und  $R^{11}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,  
 und die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkenylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,  
 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

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

$R^1$  eine durch die Reste  $R^{10}$  und  $R^{11}$  substituierte Pyridinyl-, Phenylpyridinyl-, (Pyridinylphenyl)carbonyl-, Chinolinyl-, Phenylchinolinyl-, Isochinolinyl-, Phenylisochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und  
 $R^{10}$  und  $R^{11}$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Cyano-Gruppe bedeuten,  
 oder eine durch die Reste  $R^{10}$  und  $R^{11}$  substituierte Pyrimidinyl-, Phenylpyrimidinyl-, (Pyrimidinylphenyl)carbonyl-, Chinazolinyl-, Phenylchinazolinyl-, Chinoxalinyl-, Phenylchinoxalinyl- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und  $R^{10}$  und  $R^{11}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,  
 $R^2$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,  
 $R^3$  eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder  
 eine durch die Reste  $R^4$  und  $R^5$  substituierte Aminogruppe, in der  
 $R^4$  eine Methyl- oder Ethyl-Gruppe und  
 $R^5$  eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,  
 und A eine  $-CO-N(R^6)-$  Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und  
 $R^6$  eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeutet,  
 oder eine  $-N=C(R^7)-$  Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und  
 $R^7$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet,  
 bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

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

$R^1$  eine durch die Reste  $R^{10}$  und  $R^{11}$  substituierte Phenylpyridinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl- oder Phenanthridinyl-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und  
 $R^{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Cyano-Gruppe und  
 $R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-Gruppe bedeuten,  
 oder eine durch die Reste  $R^{10}$  und  $R^{11}$  substituierte Phenylpyrimidinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxalinyl- oder Naphthyridinyl-Gruppe, wobei mindestens ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, und  $R^{10}$  und  $R^{11}$  wie vorstehend erwähnt definiert sind,  
 $R^2$  eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,  
 $R^3$  eine 3-Aminopiperidin-1-yl-, Piperazin-1-yl- oder [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe, oder eine durch die Reste  $R^4$  und  $R^5$  substituierte Aminogruppe, in der  
 $R^4$  eine Methylgruppe und  
 $R^5$  eine 2-Aminoethyl-Gruppe bedeuten, wobei der Ethyl-Teil der 2-Aminoethyl-Gruppe durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,  
 und A eine  $-CO-N(R^6)-$  Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>6</sup> eine Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl- oder Phenylgruppe bedeutet, oder eine -N=C(R<sup>7</sup>)- Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und

R<sup>7</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeutet, bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und A wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und R<sup>3</sup> eine 3-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und A wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und R<sup>3</sup> eine Piperazin-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und A wie in den Ansprüchen 1 bis 3 erwähnt definiert sind und R<sup>3</sup> eine [1,4]-Diazepan-1-yl-Gruppe darstellt, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen R<sup>1</sup> eine Chinoliny-, Isochinoliny-, Methylisochinoliny- oder Phenanthridiny-Gruppe, wobei das Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, eine Chinazoliny- oder Methylchinazoliny-Gruppe, wobei ein Stickstoffatom der vorstehend erwähnten Gruppen durch ein Sauerstoffatom substituiert ist, oder eine Chinoxaliny-Gruppe, in der beide Stickstoffatome durch Sauerstoffatome substituiert sind, R<sup>2</sup> eine 2-Butin-1-yl-Gruppe, R<sup>3</sup> eine 3-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe und A eine -CO-N(R<sup>6</sup>)- Gruppe, wobei das Stickstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R<sup>6</sup> eine Methylgruppe bedeutet, oder eine -N=C(R<sup>7</sup>)-Gruppe, wobei das Kohlenstoffatom dieser Gruppe mit dem Imidazo-Ring der allgemeinen Formel I verknüpft ist, und R<sup>7</sup> ein Wasserstoffatom bedeutet, bedeuten, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

8. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (a) 1-[(4-Methyl-3-oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
  - (b) 1-[(1-Oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
  - (c) 1-[(3-Methyl-2-oxy-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
  - (d) 1-[(5-Oxy-phenanthridin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin,
  - (e) 1-[(3-Oxy-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-3-aminopiperidin-1-yl)-xanthin und
  - (f) 2-((R)-3-Amino-piperidin-1-yl)-3-(2-butin-1-yl)-5-[(1-oxy-chinolin-2-yl)methyl]-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin,
- sowie deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

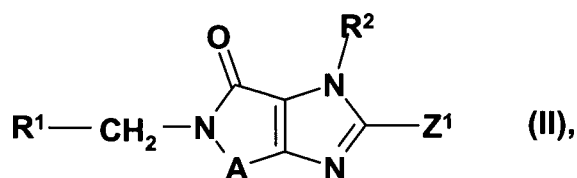
9. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 mit anorganischen oder organischen Säuren.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 9 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

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

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß  
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



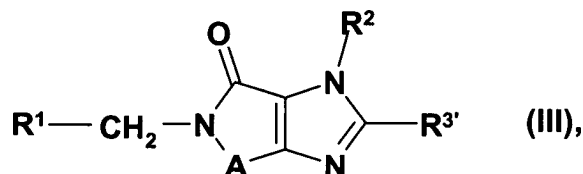
in der

$R^1$ ,  $R^2$  und A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind und

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

mit  $R^3$ -H, dessen Enantiomeren oder dessen Salzen umgesetzt wird, wobei  $R^3$  wie eingangs erwähnt definiert ist, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$ ,  $R^2$  und A wie in den Ansprüchen 1 bis 8 erwähnt definiert sind, und  $R^{3'}$  eine der für  $R^3$  eingangs definierten Gruppen darstellt, in denen die Amino- oder Imino-Gruppe durch eine Schutzgruppe geschützt ist, entschützt wird,

und/oder

anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

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

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen