

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2006 (14.12.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/131232 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 277/68 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(74) Anwalt: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GMBH**; Industriepark Höchst, Geb. k 801, 65926 Frank-
furt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/005096

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Mai 2006 (27.05.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 026 809.9 9. Juni 2005 (09.06.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**
[DE/DE]; Bruningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ZOLLER, Gerhard**
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frank-
furt am Main (DE). **PETRY, Stefan** [DE/DE];
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frank-
furt am Main (DE). **MÜLLER, Günter** [DE/DE]; c/o
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aven-
tis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
TENNAGELS, Norbert [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

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

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

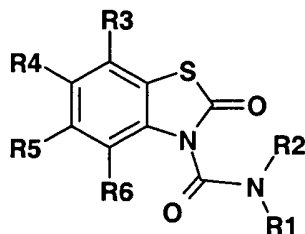
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: BENZOTHAZOL-2-ON DERIVATIVES AS LIPASE AND PHOSPHOLIPASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: BENZOTHAZOL-2-ON-DERIVATE ALS INHIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to benzothiazol-2-on derivatives of gen-
eral formula (I) with the meanings indicated in the description, the pharmaceu-
tically usable salts thereof, and the use thereof as medicinal substances.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Benzothia-
zol-2-on-derivate der allgemeinen Formel I mit den in der Beschreibung
angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und
deren Verwendung als Arzneistoffe.

WO 2006/131232 A1

Beschreibung

Benzothiazol-2-on-derivate als Inhibitoren von Lipasen und Phospholipasen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Benzothiazol-2-on-derivate der allgemeinen Formel I, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

Strukturähnliche Benzothiazolon-derivate sind in EP 0334134, EP 0391186 und DE 2101150 beschrieben. Diese werden aber als Pestizide und Fungizide verwendet.

10

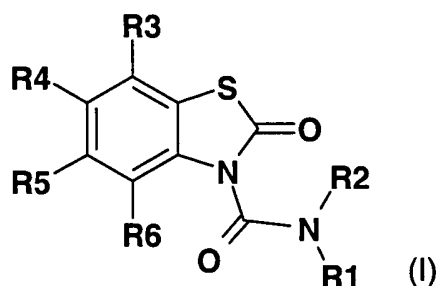
Verbindungen mit hemmender Wirkung auf die hormonsensitive Lipase sind im Stand der Technik beispielsweise in der WO2004/035550, WO2005/073199 oder WO03/051842 beschrieben.

- 15 Verbindungen mit hemmender Wirkung auf die endotheliale Lipase sind im Stand der Technik beispielsweise in der WO2004/094394, WO2004/094393 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die eine Hemmung der hormonsensitiven Lipase oder der endothelialen Lipase bewirken.

- 20 Gegenstand der Erfindung sind Benzothiazol-2-on-derivate der allgemeinen Formel I

25



wobei bedeuten:

- 30 R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl,

- (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- 10 R1 und R2 bilden zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe
- 15 -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- 20 R3, R4, R5 Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-OR7, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-
- 25 (C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR9R10 oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- R6 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino,
- 30 Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-

Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₉R₁₀ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

5 mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R₃, R₄, R₅ Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;

R₇ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

10 R₈, R_{8a} gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, CO-OR₇, Cyclopropyl, Cyclopropylen;

R₉, R₁₀ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus;

15

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

R₁ (C₆-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₄-C₁₂)-Bicyclus, wobei

25 Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₂ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

30

- R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;
- 5
- R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Amino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, COOR7, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR9R10 oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- 10
- R6 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10 oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- 20
- mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R3, R4, R5 Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;
- 25
- R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR7, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- 30

R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; bedeuten.

5

Bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₄-C₁₂)-Bicyclus, wobei
10 Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

15

R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome
20 oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Amino, COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₉R₁₀ oder unsubstituiertes oder ein oder
25
30 mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

- 5 R6 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R3, R4, R5 Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;
- 10 R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₇, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- 15 R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl;
- bedeuten.
- Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin
- 20 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₄-C₁₂)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl ein
- 25 oder mehrfach substituiert sein kann;
- R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches
- 30 gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem

bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

5

R₃, R₄, R₅ gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

10

R₆ Wasserstoff, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

15

mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R₃, R₄, R₅ Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;

20

R₇ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R₈, R_{8a} gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, Cyclopropyl;

25

R₉, R₁₀ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; bedeuten.

Weiterhin besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

30

R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Benzyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

5

R2 Wasserstoff; oder

10 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₈-, -NR₉-, -ersetzt sein können, wobei R₈ wie oben definiert ist und R₉ (C₁-C₆)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeutet;

bedeuten.

15

Weiterhin besonders bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

20 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₂)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₂)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Benzyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff; oder

25 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₈-, -NR₉-, -ersetzt sein können, wobei R₈ wie oben definiert ist und R₉ (C₁-C₆)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeutet;

30

bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

5 R1 (C₇-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl oder (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Benzyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff;

10 R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

bedeuten.

15

Ganz besonders bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

20 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, -CH₂-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl oder (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Benzyl, Heteroaryl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff;

25 R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R6 Wasserstoff;

30 bedeuten.

Weiterhin ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, wobei Benzyl durch Methyl substituiert sein kann;

5 R2 Wasserstoff;

R3 Wasserstoff;

R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl;

10

R6 Wasserstoff;

bedeuten.

15 Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I, worin R3 Wasserstoff ist.

Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin

20 R3, R6 für Wasserstoff steht, und R4 oder R5 nicht für Wasserstoff stehen.

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

25 Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R8a, R9 und R10 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders für Fluor oder Chlor.

Unter Aryl wird ein aromatisches carbocyclisches mono- oder bicyclisches Ring-

30 System verstanden, das 6 bis 10 Atome im Ring oder in den Ringen enthält.

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S ist.

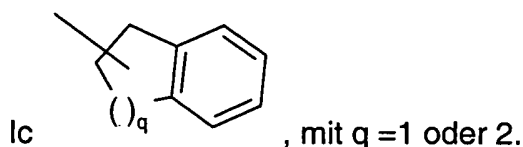
Geeignete "Heteroaryl-Ringe" bzw. "Heteroaryl-Reste" sind beispielsweise

- 5 Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Chinoliny, Furyl, Furazanyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl,
- 10 Thiophenyl.

Bevorzugte Heteroaryl-Reste sind Thiophenyl, Pyridyl und Pyrazolyl. Die Heteroaryl-Ringe bzw. Heteroaryl-Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein.

- 15 Ein Cycloalkylrest ist ein einen oder mehrere Ringe enthaltendes Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, welches ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist. Die Cycloalkyl-Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein.

- 20 Unter Bicyclus werden bicyclische Ringsysteme verstanden, welche gesättigt oder partiell ungesättigt vorliegen, welche außer Kohlenstoff noch ein oder mehrere Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, die einen kondensierten Benzolkern enthalten. Beispielfhaft seien der Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-
- 25 Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest genannt. Bevorzugte Bicyclus-reste sind die der Formel Ic



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

- 5 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.
- 10 Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.
- 15 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.
- 20 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven
- 25 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer

30 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

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.

5

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 funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

10

Verwendung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin bedeuten:

- 15 R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-
- 20 (C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- 25 R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R1 und R2 bilden zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise
- 30 ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe

-CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der
Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

- 5 R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-
Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-
C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-OR7,
Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl,
10 Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10, O-
CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-
Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR9R10 oder
unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-
Alkyloxy;
- 15 R6 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-
Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino,
Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10, O-
CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-
Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR9R10 oder
20 unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-
Alkyloxy;
- R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- 25 R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, CO-OR7,
Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-
C₁₂)-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-
30 C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-
C₁₄)-Bicyclus;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze, besitzen eine überraschende hemmende Wirkung an der Hormon Sensitiven Lipase, HSL, einem allosterischen Enzym in Adipozyten, das durch Insulin gehemmt wird und für den Abbau von Fetten in Fettzellen und damit für die Überführung von Fettbestandteilen in die Blutbahn verantwortlich ist. Eine Hemmung dieses Enzyms entspricht also einer insulinähnlichen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die letztlich zu einer Verminderung von freien Fettsäuren im Blut und von Blutzucker führt. Sie können also eingesetzt werden bei Entgleisungen des Stoffwechsels wie zum Beispiel beim nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus, beim diabetischen Syndrom und bei direkter Schädigung des Pankreas.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, besonders diejenigen, in denen R₂ Wasserstoff ist, können eine hemmende Wirkung auf die endotheliale Lipase (EL) besitzen. Das antiatherosklerotisch wirksame HDL ist das bevorzugte Substrat für EL. Eine Senkung des HDL-Spiegels führt zur Progression von Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen wie Koronare Herzerkrankungen und begünstigt darüberhinaus die Entstehung des Metabolischen Syndroms und seiner Folgeerkrankung Diabetes. Eine Hemmung der EL sollte somit generell zur Vorbeugung von atherosklerotischen Erkrankungen führen und indirekt bei Personen mit erhöhtem Risiko für Diabetes die Erkrankungswahrscheinlichkeit verringern. Weiterhin wurde gefunden, dass die hemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I selektiv gegenüber anderen Lipasen ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können auch eine hemmende Wirkung auf die Triglyceridlipase aufweisen.

Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
2. - Störungen der Insulin-Sensitivität von Muskel-, Fett- und Leberzellen (Insulin-Resistenz) - Metabolisches Syndrom

3. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

Besondere Aspekte sind dabei die

- Hyperglykämie,
 - 5 - Verbesserung der Insulinresistenz,
 - Verbesserung der Glucose-Toleranz,
 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
 - Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
- 10 4. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:
- hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
 - 15 - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
 - niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
 - hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
 - kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
 - hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen
- 20 5. Verschiedenen andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:
- Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
 - Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell
 - 25 und venös)
 - Hoher Blutdruck
 - Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt , hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie
- 30 6. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- 5 - Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- 10 - Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- 15 - akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- 20 - Morbus Parkinson
- Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris
- Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- 25 - Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- 30 - Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata

- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell
- 5 Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- Hoher Blutdruck
- 10 - Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma
- Osteoarthritis
- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie
- 15 z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- Ischämie/Reperfusions Syndrom
- 20 - Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

Verbindungen, welche die endotheliale Lipase hemmen, sind besonders geeignet zur Behandlung und/oder Prävention von

1. Dyslipidämien und allgemeine Störungen des Fettstoffwechsels und deren Folgen,
- 25 wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:
 - hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
 - 30 - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
 - niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen

- hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
- kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
- hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen

5 2. Verschiedenen andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:

- Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
- Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
- 10 - Hoher Blutdruck
- Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie
- Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen (Hyperglykämie, Glucoseintoleranz,
- 15 Verlust der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

3. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- 20 - Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- 25 - Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- 30 - solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas,

endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.

- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- 5 - Neurodegenerative Erkrankungen
- Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- 10 - Akne vulgaris
- Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitisen, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- 15 - Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata,
- 20 virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale
- 25 Naevi
- Frostbeulen
- Hoher Blutdruck
- Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- 30 - Asthma
- Osteoarthritis

- Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- 5 - Gicht
- Ischämie/Reperfusionen Syndrom
- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

10 Galenik

Die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, 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

15 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im Allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg 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

20 verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können

25 beispielsweise von 0.05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen

30 Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides

sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen. Die erfindungsgemäßen

- 5 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- 10 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
- 15 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, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure
- 20 und Methacrylsäuremethylester.

- Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung
- 25 gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren
- 30 zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes

Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren
5 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 Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen
10 der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen
30 vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen

Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

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

Die Verbindungen der Formel I mit R² Wasserstoff zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Lipidstoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen das Verhältnis von HDL zu LDL positiv und erhöhen besonders die HDL-Spiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Dyslipidämien und Metabolischem Syndrom sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen wie Atherosklerose, koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Adipositas und Diabetes geeignet.

Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden,

die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
 2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
 - 5 3. Antiatherosklerotische Medikamente,
 4. Antiadiposita,
 5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
 6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
 7. Antithrombotische Wirkstoffe
 - 10 8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
 9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
 10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.
- 15 Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.
- 20 Beispielhaft seien genannt:
- Antidiabetika
- 25 Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003, offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder Apidra®, sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder
- 30 auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken Sulphonylharnstoffe, (z.B. in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart), Biguanide, Meglitinide, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren, Insulin-Sensitizer, z.B.

- 5 PPAR - und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe wie z.B. Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme wie z.B. Glukosidase-Inhibitoren, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen,
- 10 Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern.

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

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188).

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

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

25

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

30 chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237
5 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat)

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
10 Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in WO2004/007517, WO2004/052902, WO2004/052903 und WO2005/121161 direkt oder indirekt offenbart, verabreicht.

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

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

Lipidmodulatoren

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor verabreicht (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

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

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 02/50027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872,
30 WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben,

verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht

15

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

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidanz verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.

5 Antiobesita

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

- 10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin. Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated

- 15 transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-chinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-25 (2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid 30 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.

- Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-
5 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future*
10 (2001), 26(9), 873-881),
DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.
- 15 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonist (wie z.B. Rimonabant, SR147778 oder solche wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005/080345, WO2005/080328, WO2005/080343, WO2005/075450, WO2005/080357, WO2001/70700, WO2003/026647-48, WO2003/02776, WO2003/040107, WO2003/007887, WO2003/027069, US6,509,367,
20 WO2001/32663, WO2003/086288, WO2003/087037, WO2004/048317, WO2004/058145, WO2003/084930, WO2003/084943, WO2004/058744, WO2004/013120, WO2004/029204, WO2004/035566, WO2004/058249, WO2004/058255, WO2004/058727, WO2004/069838, US2004/0214837, US2004/0214855, US2004/0214856, WO2004/096209, WO2004/096763,
25 WO2004/096794, WO2005/000809, WO2004/099157, US2004/0266845, WO2004/110453, WO2004/108728, WO2004/000817, WO2005/000820, US2005/0009870, WO2005/00974, WO2004/111033-34, WO2004/11038-39, WO2005/016286, WO2005/007111, WO2005/007628, US2005/0054679, WO2005/027837, WO2005/028456, WO2005/063761-62, WO2005/061509,
30 WO2005/077897 beschrieben sind).

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin, Amphetamin, Mazindol oder Phentermin.

- 5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden,

- 15 verabreicht.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als

20 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurde an folgenden Enzymtestsystemen geprüft:

25

1. Test auf Hemmung der HSL

1.1. Präparation der partiell gereinigten HSL:

- Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten
- 30 männlichen Ratten (Wistar, 220-250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß publizierter Verfahren gewonnen (z.B. S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399

– 407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311 – 6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813 – 819). Die Fettzellen aus 10 Ratten werden dreimal durch Flotation mit jeweils 50 ml Homogenisationspuffer (25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M Sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Antipain, 20 µg/ml Pepstatin) gewaschen und schließlich in 10 ml Homogenisationspuffer aufgenommen. Die Fettzellen werden im Teflon-in-Glas Homogenisator (Braun-Melsungen) durch 10 Hübe bei 1500 rpm und 15°C homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Der Unterstand zwischen der oben liegenden Fettschicht und dem Pellet wird abgenommen und die Zentrifugation wiederholt. Der daraus resultierende Unterstand wird erneut zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 20000 rpm, 45 min, 4°C). Der Unterstand wird abgenommen und mit 1 g Heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 x gewaschen mit 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl) versetzt. Nach Inkubation für 60 min bei 4°C (in Intervallen von 15 min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf pH 5.2 gebracht und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch Zentrifugation (Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 min, 4°C) gesammelt und in 2.5 ml 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13 % sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin/Pepstatin/Antipain suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 4°C gegen 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50 % Glyzerin, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxiapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 % Glyzerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrierungspuffer bei einer Flußrate von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen Äquilibrierungspuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt werden.

1.2. Assay auf HSL-Aktivität:

Für die Herstellung des Substrats werden 25-50 μCi [^3H]Trioleoylglycerin (in Toluol), 6.8 μMol unmarkiertes Trioleoylglycerin und 0.6 mg Phospholipide

- 5 (Phosphatidylcholin/Phosphatidylinositol 3:1 w/v) gemischt, über N_2 getrocknet und dann in 2 ml 0.1 M KPi (pH 7.0) durch Ultraschallbehandlung (Branson 250, Mikrospritze, Einstellung 1-2, 2 x 1 min im 1-min Intervall) aufgenommen. Nach Zugabe von 1 ml KPi und erneuter Ultraschallbehandlung (4 x 30 sec auf Eis in 30-sec Intervallen) wird 1 ml 20% BSA (in KPi) hinzugefügt (Endkonzentration
- 10 Trioleoylglycerin 1.7 mM). Für die Reaktion werden 100 μl Substratlösung zu 100 μl HSL-Lösung (HSL präpariert wie oben, verdünnt in 20 mM KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 $\mu\text{g/ml}$ Pepstatin, 10 $\mu\text{g/ml}$ Leupeptin) pipettiert und für 30 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 3.25 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und von 1.05 ml 0.1 M K_2CO_3 , 0.1 M Borsäure (pH 10.5) wird gut gemischt
- 15 und schließlich zentrifugiert (800 x g, 20 min). Nach Phasentrennung wird ein Äquivalent der oberen Phase (1 ml) abgenommen und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationsmessung bestimmt.

1.3. Auswertung der HSL-Hemmwirkung:

20

Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC_{50} -Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der

25 Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

30

2. Test auf Hemmung der EL:

2.1. Präparation der EL

EL wird als sekretorisches Protein von rekombinanten Zell-Linien (CHO, HEK293) in
5 hoher Konzentration in Zellkulturmedium abgegeben (konditioniertes Medium). Dieses
wird nach Aufkonzentration als Enzymlösung eingesetzt.

2.2. Assay auf EL-Aktivität

- 10 Zur Charakterisierung der enzymatischen Aktivität von endothelialer Lipase und der
Wirkung von Inhibitoren wird das Phospholipase-spezifische Substrat 1,2-bis-(4,4-
difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-*sn*-glycero-3-
phosphocholine, (Hersteller Molecular Probes) verwendet. Durch Hydrolyse der A1
Esterbindung dieses Phospholipids durch das Enzym wird der Fluoreszenzfarbstoff
15 Bodipy freigesetzt, der nach Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf einer
HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) oder direkt im Reaktionsgefäß durch Messen der
Fluoreszenz nachgewiesen werden kann.
- Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-
bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-*sn*-glycero-3-phospho-choline (Hersteller
20 Molecular Probes), 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) und 7,9 mg DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-
sn-glycero-3-phosphocholin) in 393 µl Chloroform aufgenommen und im Anschluss
157 µl in ein frisches Reaktionsgefäß überführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels
wird das Lipidgemisch in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4
durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 60
25 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 45 µl der Substratlösung mit 1 µl Inhibitor
entsprechender Konzentration (gelöst in DMSO, zur Kontrolle wird reine DMSO-
Lösung verwendet) und 5 µl Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im
Anschluß werden 3 µl des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck)
aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem
30 Fließmittel (Diäthylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem
Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen.

Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

5 2.3. Auswertung der EL-Hemmwirkung:

In Abhängigkeit der verwendeten Inhibitorkonzentration ergibt sich eine Reduktion der enzymatischen Aktivität, die Inhibitiorkonzentration, bei welcher eine halbmaximale Enzymaktivität beobachtet wird, wird als IC₅₀ bezeichnet.

10

2.4. Weiterer Test auf Hemmung der EL:

Zur Charakterisierung der enzymatischen Aktivität von endothelialer Lipase und der
15 Wirkung von Inhibitoren wird das Phospholipase-spezifische Substrat 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine, (Hersteller Molecular Probes) verwendet. Durch Hydrolyse der A1 Esterbindung dieses Phospholipids durch das Enzym wird der Fluoreszenzfarbstoff Bodipy freigesetzt, der nach Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf einer
20 HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) oder direkt im Reaktionsgefäß durch Messen der Fluoreszenz nachgewiesen werden kann.

Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes) in 100 µl DMSO gelöst und in 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) in 393 µl
25 Chloroform aufgenommen, welches 20mg/ ml DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) enthält. 39,3 µl dieses Lipidgemisches werden in ein frisches Reaktionsgefäß überführt und das Lösungsmittel abgedampft. Das Lipidgemisch wird in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 90 Minuten bei 37°C.
30 Hierzu werden 20 µl der Substratlösung mit 2 µl Inhibitor entsprechender Konzentration (gelöst in 10% DMSO, zur Kontrolle wird 10%ige DMSO-Lösung

- verwendet) und 2 μ l Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im Anschluß werden 4 μ l des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem Fließmittel (Diethylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem
- 5 Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen. Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

In diesem Test zeigten die Verbindungen der Beispiele folgende IC₅₀ –Werte:

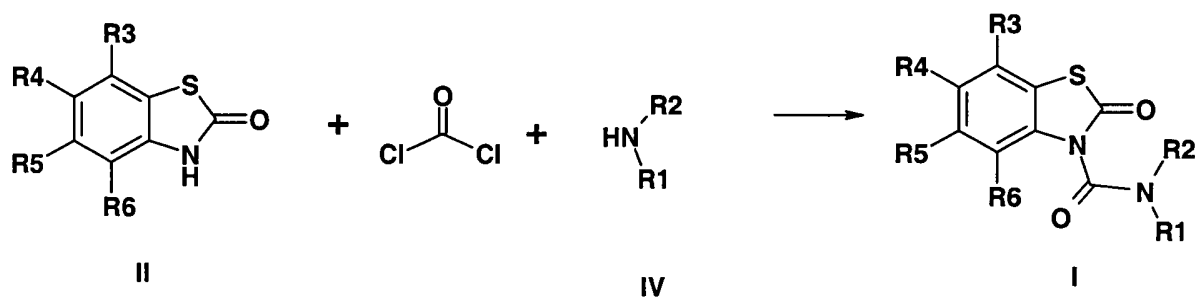
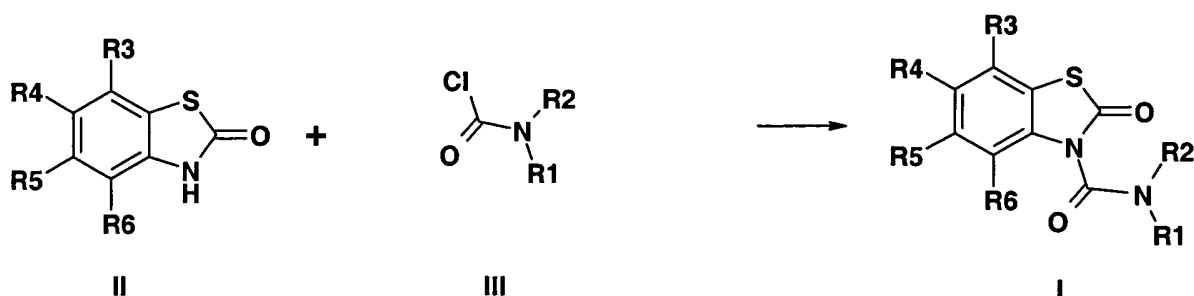
Beispiel	IC ₅₀ [μ M]
	EL
1	0.16
2	0,051
3	0,052
4	0,215
5	0,435
6	0,014
7	0,12

10

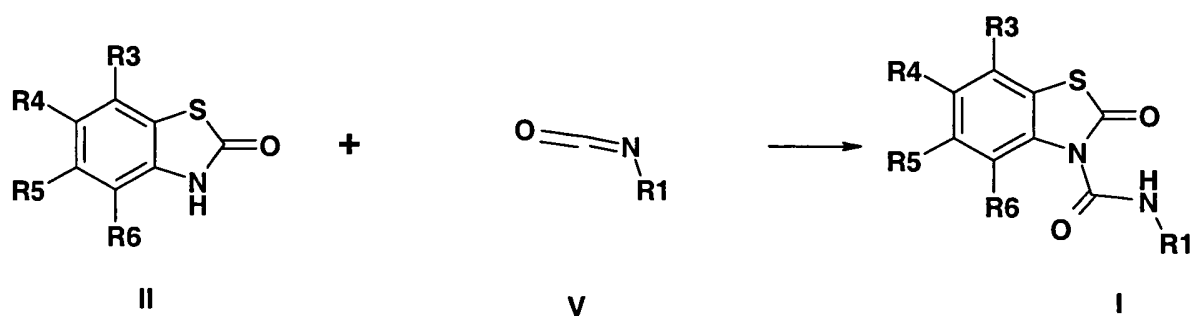
Verfahren zur Herstellung

- Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von
- 15 substituierten, bzw. unsubstituiertem Benzothiazol-2-on-derivaten II mit Carbamoylchloriden III (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Benzothiazol-2on-derivaten II mit Phosgen oder Äquivalenten wie
- 20 Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und weiterer Umsetzung der erhaltenen Benzothiazol-2on-carbonsäurederivate mit Aminen IV (Methode B). Für Verbindungen

bei denen R₂ Wasserstoff ist, können die Benzothiazol-2-on-derivate II auch mit den entsprechenden Isocyanaten V R₁-N=C=O umgesetzt werden (Methode C).



5



Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonate zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan,

10

Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt.

Die als Ausgangsverbindungen II eingesetzten Benzothiazol-2-on-derivate sind

- 5 kommerziell erhältlich oder lassen sich nach Literatur bekannten Verfahren herstellen (z.B. C. Flouzat, Y. Bresson, A. Mattio, J. Bonnet, G. Guillaumet J. Med.Chem 1993, 36, 497-503; F. Mutterer, C.D. Weis, J. Het. Chem. 1976, 13, 1103-1104; K. Takeda; H. Ogura, , Synthetic Communications (1982), 12(3), 213-17; K. Konishi, I. Nishiguchi; T. Hirashima, N. Sonoda,; S. Murai, Synthesis (1984), (3), 254-5).

10

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

Beispiele

15

Beispiel 1:

2-Oxo-benzothiazol-3-carbonsäure hexylamid

- 75 mg (0.45 mmol) 3H-Benzothiazol-2-on wurden in 10 ml Pyridin gelöst. Nach
20 Zugabe von 76 mg (0.59 mmol) 1-Isocyanato-hexan wurde 6 h bei 100°C gerührt, nochmals die gleiche Menge Isocyanato-hexan zugegeben und 6 h bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 38 mg (28 %), M+H+:
25 279.15.

Beispiel 2:

2-Oxo-benzothiazol-3-carbonsäure heptylamid

Analog Beispiel 1 wurden 300 mg (1.98 mmol) 3H-Benzothiazol-2-on mit 336mg (2.38 mmol) 1-Isocyanato-heptan in Dioxan bei 80°C umgesetzt. Ausbeute: 125mg (22%), M+H+:293.11.

5 Beispiel 3:

2-Oxo-benzothiazol-3-carbonsäure 2-methyl-benzylamid

Analog Beispiel 1 wurden 300 mg (1.98 mmol) 3H-Benzothiazol-2-on mit 350 mg (2.38 mmol) 1-Isocyanatomethyl-2-methyl-benzen umgesetzt. Ausbeute: 129 mg (22 %),

10 M+H+: 299.05.

Beispiel 4:

2-Oxo-benzothiazol-3-carbonsäure 3-methyl-benzylamid

15 Analog Beispiel 1 wurden 300 mg (1.98 mmol) 3H-Benzothiazol-2-on mit 350 mg (2.38 mmol) 1-Isocyanatomethyl-3-methyl-benzen in Dioxan bei 80°C umgesetzt. Ausbeute: 130 mg (22 %), M+H+: 299.05.

Beispiel 5:

20 6-Bromo-2-oxo-benzothiazol-3-carbonsäure hexylamid

Analog Beispiel 1 wurden 200 mg (0.869 mmol) 6-Bromo-3H-benzothiazol-2-on mit 132.7 mg (1.04 mmol) 1-Isocyanato-hexan in Dioxan bei 80°C umgesetzt. Ausbeute: 185 mg (59 %), M+H+: 357.1.

25

Beispiel 6:

5-Chloro-2-oxo-benzothiazol-3-carbonsäure heptylamid

30 Analog Beispiel 1 wurden 300 mg (1.37mmol) 5-Chloro-3H-benzothiazol-2-on mit 174mg (1.37 mmol) 1-Isocyanato-heptan in Dioxan bei 80°C umgesetzt. Ausbeute: 100 mg (19 %), M+H+: 327.38.

Beispiel 7:

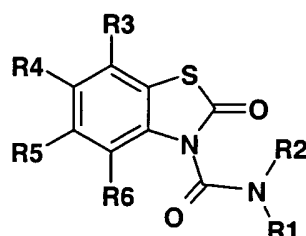
2-Oxo-5-trifluoromethyl-benzothiazole-3-carbonsäure hexylamid

5 Analog Beispiel 1 wurden 300 mg (1.37mmol) 5-Trifluoromethyl-3H-benzothiazol-2-on mit 202 mg (1.37 mmol) 1-Isocyanato-hexan in Dioxan bei 80°C umgesetzt. Ausbeute: 125 mg (26 %), M+H+: 347.05.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I

5



(I)

10 worin:

R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

20

R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R1 und R2 bilden zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

30

- R3 Wasserstoff;
- R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-OR₇,
5 Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₉R₁₀ oder
10 unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- R6 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino,
15 Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₉R₁₀ oder
20 unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R3, R4, R5 Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;
- R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
25
- R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, CO-OR₇, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-
30

(C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche

5 Salze.

2. Verbindung der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, worin

10 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₄-C₁₂)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

15

R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches
20 gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₈-, -CR₈R_{8a}-, -(C=R₈)-, -NR₉-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

25

R3 Wasserstoff;

R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, Amino, COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-

30

CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₉R₁₀ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

5 R6 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

10

mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R₃, R₄, R₅ Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;

R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

15

R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₇, Cyclopropyl, Cyclopropylen;

R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl;

20

bedeuten.

3. Verbindung der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, worin

25 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₄-C₁₂)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;

30

R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

- 5 R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;
- 10 R3 Wasserstoff;
- R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR7, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH
- 15 oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- R6 Wasserstoff, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-
- 20 Alkylaminocarbonyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R3, R4, R5 Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;
- 25 R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, Cyclopropyl;
- 30 R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

bedeuten.

4. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1, 2 oder 3, worin

5 R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, (C₁-C₂)-Alkyl-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₂)-Alkyl-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Benzyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

10 R2 Wasserstoff; oder

R1 und R2 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₈-, -NR₉-, -ersetzt sein können, wobei R₈ wie oben
15 definiert ist und R₉ (C₁-C₆)-Alkyl oder Cyclopropyl bedeutet;

bedeuten.

20 5. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin

R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, -CH₂-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl oder (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Benzyl, Heteroaryl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

25

R2 Wasserstoff;

R3 Wasserstoff;

R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

5 R6 Wasserstoff;

bedeuten.

6. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 5, worin

10

R1 (C₆-C₁₂)-Alkyl, Benzyl, wobei Benzyl durch Methyl substituiert sein kann;

R2 Wasserstoff;

15 R3 Wasserstoff;

R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl;

R6 Wasserstoff;

20

bedeuten.

7. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 6, worin

25 R3, R6 für Wasserstoff stehen und R4 oder R5 nicht für Wasserstoff stehen.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I,

worin:

30

- R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-
 Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei
 Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl,
 (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-
 5 Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-
 (C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-
 Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-
 Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein
 kann;
- 10 R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R1 und R2 bilden zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein
 monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-
 15 gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise
 ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder der
 Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe
 -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-,
 ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der
 20 Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-
 Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-
 C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-OR7,
 25 Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfanyl, Aminosulfonyl,
 Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10, O-
 CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-
 Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR9R10 oder
 unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-
 30 Alkyloxy;

R6 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR₉R₁₀, O-CO-NR₉R₁₀, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₉R₁₀ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

mit der Maßgabe, dass höchstens einer der Substituenten R₃, R₄, R₅ Halogen, Trifluormethyl oder (C₁-C₆)-Alkyl ist;

R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, CO-OR₇, Cyclopropyl, Cyclopropylen;

R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus;

bedeuten;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze oder eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

9. Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

R1 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₄-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus, wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Bicyclus durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-

- Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethyloxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl oder Aminosulfonyl ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- 5
- R2 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R1 und R2 bilden zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein
- 10 monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe
- 15 -CHR8-, -CR8R8a-, -(C=R8)-, -NR9-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- R3, R4, R5 gleich oder verschieden Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, CO-OR7, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR9R10 oder
- 20
- 25 unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- R6 Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino,
- 30 Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, CO-NR9R10, O-CO-NR9R10, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-

Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₉R₁₀ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

- 5 R7 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R8, R8a gleich oder verschieden (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, CO-OR₇, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- 10 R9, R10 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₈-C₁₄)-Bicyclus;
- 15 die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze oder die Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 20 10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur
- 25 Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von
- 30 Dyslipidämien und deren Folgen.

13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.

5 14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit erniedrigtem HDL-Spiegel verbunden sind.

10 15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von atherosklerotischen Erkrankungen.

15 16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

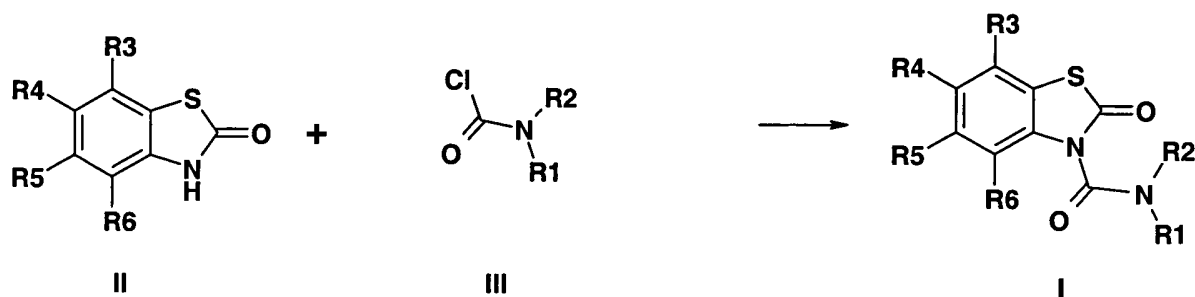
20 17. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

25 18. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Benzothiazol-2-on-derivate der Formel II

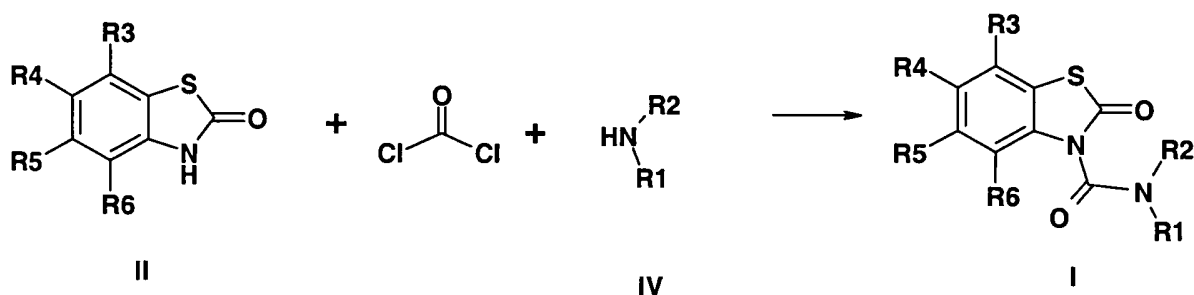
a) mit Carbamoylchloriden der Formel III acyliert werden;
oder

30 b) in zwei Stufen zunächst mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester

oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und einem zweiten Schritt mit Aminen der Formel IV umgesetzt werden, worin die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben.

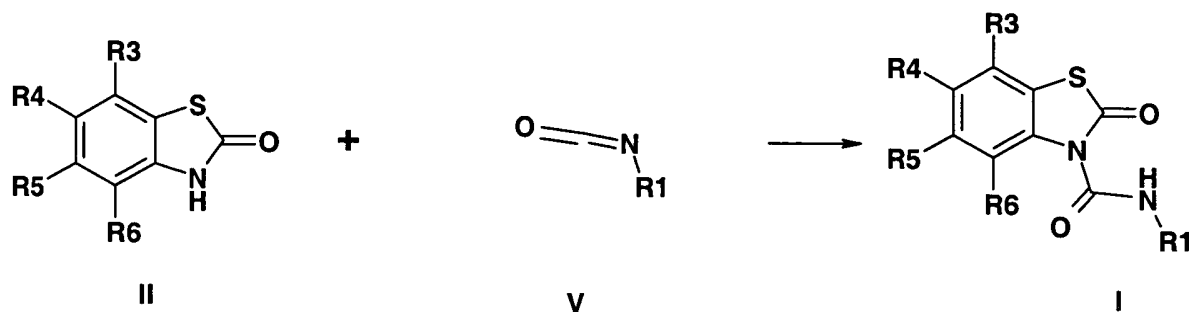


5



19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R2 Wasserstoff gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass

10 Benzothiazol-2-on-derivate der Formel II mit Isocyanaten der Formel V: $O=C=N-R_1$ umgesetzt werden.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005096A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D277/68 A61K31/428 A61P3/10

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)
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)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/051842 A (NOVO NORDISK A/S) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application claim 1; example 174 -----	1-19
A	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 29 April 2004 (2004-04-29) cited in the application page 1, line 12 - line 13; claim 1 -----	1-19
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 355 (C-388), 29 November 1986 (1986-11-29) -& JP 61 155376 A (IDEMITSU KOSAN CO LTD), 15 July 1986 (1986-07-15) abstract; compound 4 ----- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2006

Date of mailing of the international search report

22/08/2006

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

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005096

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 009, no. 247 (C-307), 3 October 1985 (1985-10-03) -& JP 60 105671 A (IDEMITSU KOSAN KK), 11 June 1985 (1985-06-11) abstract; compound 22 -----	1
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1984, PERJESSY, A. ET AL: "Benzothiazole compounds. XXI. The carbon:oxygen stretching frequencies and structure of 3-substituted 2-oxobenzothiazoles" XP002393467 retrieved from STN Database accession no. 1984:422855 RN 90736-78-0 abstract & CHEMICKE ZVESTI , 38(1), 119-26 CODEN: CHZVAN; ISSN: 0366-6352, 1984, -----	1
X	PILGRAM, KURT ET AL: "New synthesis of the benzothiazole ring via imidoyl chlorides and chloroformamidines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 39(22), 3277-8 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1974, XP002393465 compound 11 -----	1
X	CARATO P ET AL: "Efficient and selective deprotection method for N-protected 2(3H)-benzoxazolones and 2(3H)-benzothiazolones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 60, no. 45, 1 November 2004 (2004-11-01), pages 10321-10324, XP004608807 ISSN: 0040-4020 compound 4B -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005096

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051842	A	26-06-2003	AU 2002351731 A1	30-06-2003
			AU 2002351732 A1	30-06-2003
			BR 0214967 A	10-05-2005
			CA 2468413 A1	26-06-2003
			CN 1602191 A	30-03-2005
			CZ 20040714 A3	13-10-2004
			WO 03051841 A2	26-06-2003
			EP 1458374 A2	22-09-2004
			EP 1458375 A2	22-09-2004
			HU 0501011 A2	30-01-2006
			JP 2005518376 T	23-06-2005
			JP 2005518377 T	23-06-2005
			MX PA04005790 A	13-09-2004
WO 2004035550	A	29-04-2004	AU 2003275997 A1	04-05-2004
			BR 0315257 A	23-08-2005
			CA 2501734 A1	29-04-2004
			CN 1688555 A	26-10-2005
			DE 10247680 A1	22-04-2004
			EP 1554259 A1	20-07-2005
			HR 20050325 A2	30-06-2005
			JP 2006509734 T	23-03-2006
			MA 27404 A1	01-06-2005
			MX PA05003359 A	22-06-2005
			ZA 200501757 A	07-09-2005
JP 61155376	A	15-07-1986	NONE	
JP 60105671	A	11-06-1985	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/005096

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07D277/68 A61K31/428 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
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)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/051842 A (NOVO NORDISK A/S) 26. Juni 2003 (2003-06-26) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 174	1-19
A	WO 2004/035550 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 29. April 2004 (2004-04-29) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 12 - Zeile 13; Anspruch 1	1-19
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 010, Nr. 355 (C-388), 29. November 1986 (1986-11-29) -& JP 61 155376 A (IDEMITSU KOSAN CO LTD), 15. Juli 1986 (1986-07-15) Zusammenfassung; Verbindung 4	1
	----- -/--	

☒ 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
 - *G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
4. August 2006	22/08/2006
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 Seelmann, I

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 009, Nr. 247 (C-307), 3. Oktober 1985 (1985-10-03) -& JP 60 105671 A (IDEMITSU KOSAN KK), 11. Juni 1985 (1985-06-11) Zusammenfassung; Verbindung 22 -----	1
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1984, PERJESSY, A. ET AL: "Benzothiazole compounds. XXI. The carbon:oxygen stretching frequencies and structure of 3-substituted 2-oxobenzothiazoles" XP002393467 gefunden im STN Database accession no. 1984:422855 RN 90736-78-0 Zusammenfassung & CHEMICKE ZVESTI , 38(1), 119-26 CODEN: CHZVAN; ISSN: 0366-6352, 1984, -----	1
X	PILGRAM, KURT ET AL: "New synthesis of the benzothiazole ring via imidoyl chlorides and chloroformamidines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 39(22), 3277-8 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1974, XP002393465 Verbindung 11 -----	1
X	CARATO P ET AL: "Efficient and selective deprotection method for N-protected 2(3H)-benzoxazolones and 2(3H)-benzothiazolones" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 60, Nr. 45, 1. November 2004 (2004-11-01), Seiten 10321-10324, XP004608807 ISSN: 0040-4020 Verbindung 4B -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005096

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03051842	A	26-06-2003	AU	2002351731 A1	30-06-2003
			AU	2002351732 A1	30-06-2003
			BR	0214967 A	10-05-2005
			CA	2468413 A1	26-06-2003
			CN	1602191 A	30-03-2005
			CZ	20040714 A3	13-10-2004
			WO	03051841 A2	26-06-2003
			EP	1458374 A2	22-09-2004
			EP	1458375 A2	22-09-2004
			HU	0501011 A2	30-01-2006
			JP	2005518376 T	23-06-2005
			JP	2005518377 T	23-06-2005
			MX	PA04005790 A	13-09-2004
WO 2004035550	A	29-04-2004	AU	2003275997 A1	04-05-2004
			BR	0315257 A	23-08-2005
			CA	2501734 A1	29-04-2004
			CN	1688555 A	26-10-2005
			DE	10247680 A1	22-04-2004
			EP	1554259 A1	20-07-2005
			HR	20050325 A2	30-06-2005
			JP	2006509734 T	23-03-2006
			MA	27404 A1	01-06-2005
			MX	PA05003359 A	22-06-2005
			ZA	200501757 A	07-09-2005
JP 61155376	A	15-07-1986	KEINE		
JP 60105671	A	11-06-1985	KEINE		