

(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
10. Februar 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/012244 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 205/04,
207/16, 209/42, 211/60, A61K 31/445, 31/397, 31/404,
A61P 3/10

(74) Gemeinsamer Vertreter: AVENTIS PHARMA
DEUTSCHLAND GMBH; Patent- und Lizenzabteilung,
Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am
Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/007848

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juli 2004 (15.07.2004)

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 35 092.6 1. August 2003 (01.08.2003) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(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, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder: KADEREIT, Dieter; Johann Strauss-Strasse
18a, 65779 Kelkheim (DE). DEFOSSA, Elisabeth;
Scheidgraben 10, 65510 Idstein (DE). SCHOENAFIN-
GER, Karl; Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE).
KLABUNDE, Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929
Frankfurt (DE). HERLING, Andreas; Am Walberstück
5, 65520 Bad Camberg (DE).

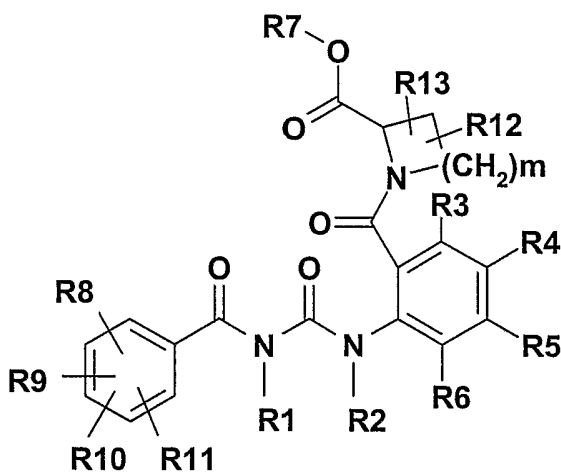
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED BENZOYLUREIDO-O-BENZOYLAMIDES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND USE OF THE SAME

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE BENZOYLUREIDO-O-BENZOYLAMIDE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted benzoylureido-o-benzoylamides, and to the physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives thereof. The invention also relates to compounds of formula (I) wherein the radicals have the cited designations, and to the physiologically compatible salts thereof. Said compounds are suitable, for example, as medicaments for the prevention and treatment of diabetes type 2.

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

WO 2005/012244 A1



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

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

Beschreibung

Substituierte Benzoylureido-o-benzoylamide, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

5

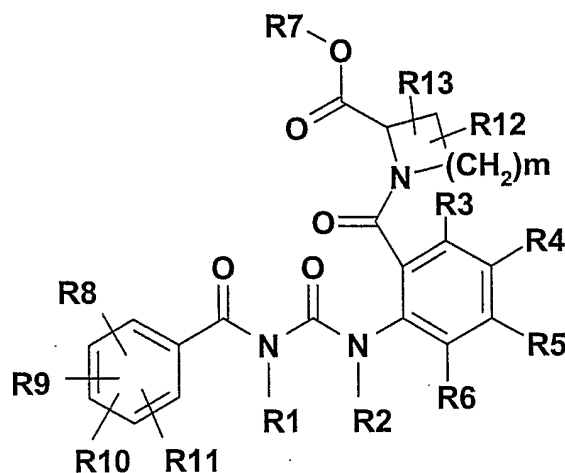
Die Erfindung betrifft substituierte Benzoylureido-o-benzoylamide sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik sowie deren Verwendung
10 zur Behandlung von Kokainabhängigkeit beschrieben (US 6,121,311).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Mellitus möglich ist. Die Verbindungen sollten dazu insbesondere eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

15

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

20 worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ substituiert sein kann, O-(C₁-

C₆-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

- R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R14, O-Phenyl, S-
5 R14, COOR14, N(R15)(R16), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyll, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen oder O-(C₁-C₅)-Alkylen-COOR14, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkinyll mehrfach mit F, Cl, Br, OR14, COOR14 oder N(R15)(R16) substituiert sein können;
- 10 R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-OOC-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Alkyl, Alkylen und Alkenyl mehrfach mit F, Cl oder OR14 substituiert sein können;
- R8, R9, R10, R11 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-
15 Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyll, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkinyll, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyll mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- R12, R13 unabhängig voneinander H, OH, Oxo, F, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryll, (C₁-C₆)-
20 Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryll, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkinyll, wobei die Alkyl-, Aryll-, Alkenyl- und Alkinyllreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können; oder
- R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die
25 sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei dieser Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- R14 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkinyll, wobei Alkyl, Alkenyl
30 und Alkinyll mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,

R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
5 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann; oder
R15 und R16 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert
10 sein kann;

R17, R18 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
15 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

m 1, 2, 3, 4;

20 wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen m gleich 2 ist und die Reste R8 und R9 gleichzeitig Wasserstoff sind,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

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

30 R1, R2 H;

- R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R14, O-Phenyl, S-R14, COOR14, N(R15)(R16), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen oder O-(C₁-C₅)-Alkylen-COOR14, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR14, COOR14 oder N(R15)(R16) substituiert sein können;
- R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-OOC-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Alkyl, Alkylen und Alkenyl mehrfach mit F, Cl oder OR14 substituiert sein können;
- R8, R9, R10, R11 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R12, R13 unabhängig voneinander H, OH, Oxo, F, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können; oder
- R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei dieser Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- R14 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann; oder

R15 und R16 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

R17, R18 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

m 1, 2, 3, 4;

10

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen m gleich 2 ist und die Reste R8 und R9 gleichzeitig Wasserstoff sind,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

15

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

20 R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 H, F, Cl, CF₃, COOR₁₄;

R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

25

R8, R9 unabhängig von einander F, oder Cl;

R10, R11 unabhängig von einander H, F, oder Cl;

30 R12, R13 unabhängig von einander H oder F; oder

R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen, gesättigten Ring;

R14 H oder (C₁-C₄)-Alkyl;

m 1, 2, 3;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R1, R2 H;

15 R3, R4, R5, R6 H;

R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R8, R9 unabhängig von einander F, oder Cl;

20

R10, R11 unabhängig von einander H, F, oder Cl;

R12, R13 unabhängig von einander H oder F; oder

25 R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen, gesättigten Ring;

m 1, 2, 3;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

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

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

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

20

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichem 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.

25

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

30

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 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.

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

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

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

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

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus,

N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Aryl,

$N(C_1-C_6)\text{-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}_2$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclus}$,
 $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N-}(Aryl)_2$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N-}(Heterocyclus)_2$, $N(Aryl)\text{-CO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(Aryl)\text{-COO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(Heterocyclus)\text{-COO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(Aryl)\text{-CO-Aryl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-COO-Aryl}$,
 $N(Heterocyclus)\text{-COO-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-CO-NH-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-NH-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(Aryl)\text{-CO-NH-Aryl}$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-NH-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-CO-N-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}_2$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-N-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}_2$, $N(Aryl)\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$,
 $N(Heterocyclus)\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $N(Aryl)\text{-CO-N-}(Aryl)_2$, $N(Heterocyclus)\text{-CO-N-}(Aryl)_2$, $Aryl$, $O\text{-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $O\text{-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(C_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH_2 , $NH(C_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N((C_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl)}_2$, $SO_2\text{-CH}_3$, $COOH$, $COO\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $CONH_2$.

15 Unter einem Alkenylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Doppelbindungen verstanden, wie z.B. Vinyl, Allyl, Pentenyl.

Die Alkenylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.:
 F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $COOH$, $COO(C_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $CONH_2$, $CONH(C_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$,
 20 $CON[(C_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}]_2$, Cycloalkyl, $(C_1\text{-C}_{10})\text{-Alkyl}$, $(C_2\text{-C}_6)\text{-Alkinyl}$, $O\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$ $O\text{-CO-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $O\text{-CO-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Aryl}$, $O\text{-CO-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Heterocyclus}$,;
 PO_3H_2 , SO_3H , $SO_2\text{-NH}_2$, $SO_2NH(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2N[(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}]_2$, $S\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $S\text{-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $S\text{-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $SO\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $SO\text{-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $SO\text{-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $SO_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $SO_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $SO_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $SO_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl(CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, $SO_2\text{-N((CH}_2)_n\text{-Aryl)}_2$, $SO_2\text{-N((CH}_2)_n\text{-Heterocyclus)}_2$ wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(C_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;
 $C(NH)(NH_2)$, NH_2 , $NH\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $N((C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, $NH(C_1\text{-C}_7)\text{-Acyl}$, $NH\text{-CO-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-COO-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-CO-Aryl}$, $NH\text{-CO-Heterocyclus}$, $NH\text{-COO-Aryl}$, $NH\text{-COO-Heterocyclus}$, $NH\text{-CO-NH-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $NH\text{-CO-NH-Aryl}$, $NH\text{-CO-NH-Heterocyclus}$,
 30 $N(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl -CO-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $N(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl -COO-}(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $N(C_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl -$

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

Unter einem Alkinylnrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Dreifachbindungen verstanden,
 20 wie z.B. Ethinyl, Propinyl, Hexinyl.

Die Alkinylnreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
 25 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(Heterocyclus))₂ wobei n
 30 = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

20

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

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus,; PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterocyclus))₂ wobei n

= 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-
 5 COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-
 10 Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-
 15 C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,
 20 CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

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

Die Cycloalkylrestereste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-
 30 C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyll, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus,;

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

$\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-Acyl}$, $\text{NH-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{NH-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-Aryl , $\text{NH-CO-Heterocyclus}$, NH-COO-Aryl , $\text{NH-COO-Heterocyclus}$, $\text{NH-CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH-CO-NH-Aryl , $\text{NH-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-CO-Aryl}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-CO-Heterocyclus}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-COO-Aryl}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-COO-Heterocyclus}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}(\text{Heterocyclus})_2$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, Aryl , $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$; CONH_2 .

Unter Heterocyclus bzw. Heterocyclischer Rest werden Ringe und Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus bzw. der Heterocyclische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 5 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiaziny, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl 10 (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Purynyl, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, 15 Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadaziny, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

20

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

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 25 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit 30 geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-

- Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
- PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(Heterocyclus))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 10 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterocyclus, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(Heterocyclus)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.
- 25
- 30 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung

und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg 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 5 Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 10 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheits- 15 schädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach 20 einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, 25 topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. 30 Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polylvinylacetatphthalat,

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten
5 Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tablet-
ten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver
oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssig-
keit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen
können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet
10 werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder
mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-
meinen 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
15 werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebe-
nenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können
durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver
oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner
und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten
20 Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen,
mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten
Maschine hergestellt werden.

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

30 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen
vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vor-
zugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen

werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße
5 Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.
10

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder
15 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
20 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
25 eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

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

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com)
10 oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265, WO 99/03861, WO 01/04156, WO 00/34331, WO00/34332, WO91/11457 und US 6,380,357 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 10 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

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

15

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

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

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

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

30

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

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

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

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., in: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid;
25 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)-
30 propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B.

- 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; 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
- 5 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-oxy-1-(2-
- 10 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* (2001), 26(9), 873-881),
- 15 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.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

20

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H

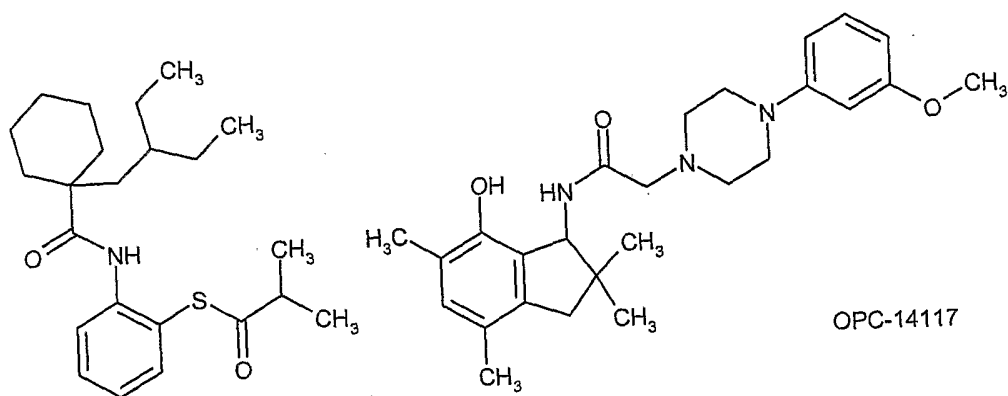
30 J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926

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 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

5

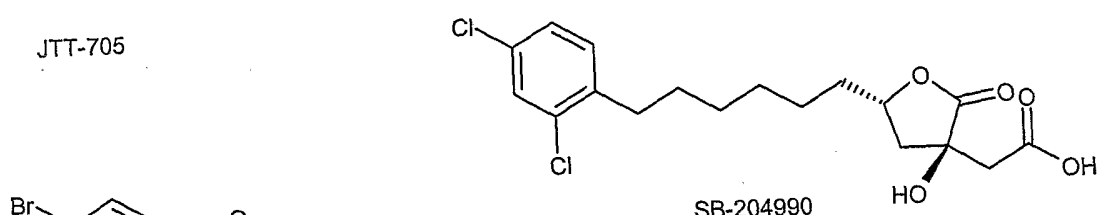
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

10



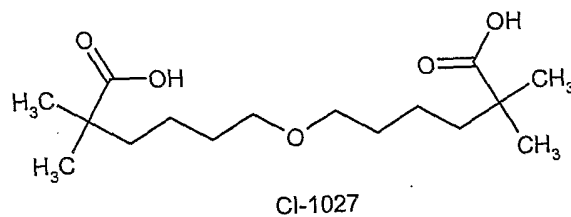
JTT-705

OPC-14117

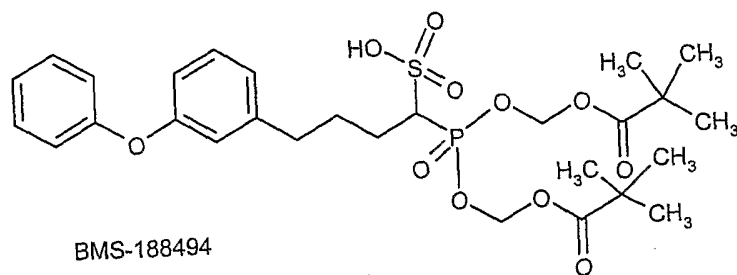


SB-204990

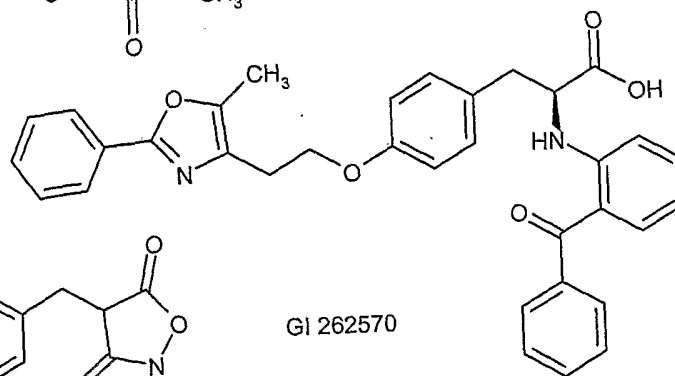
NO-1886



CI-1027



BMS-188494

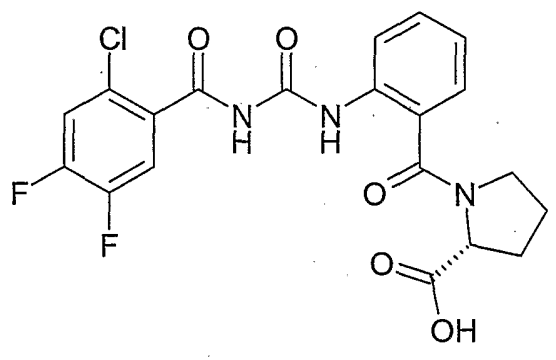
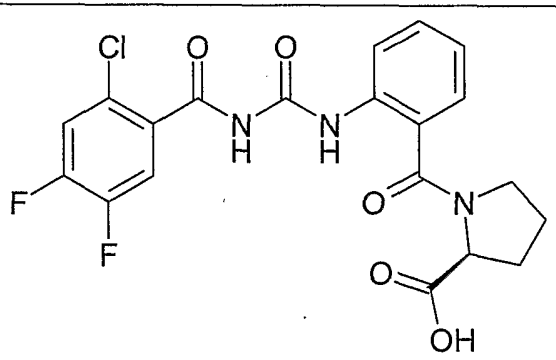
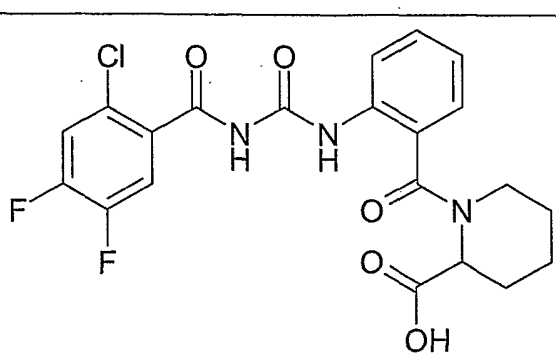


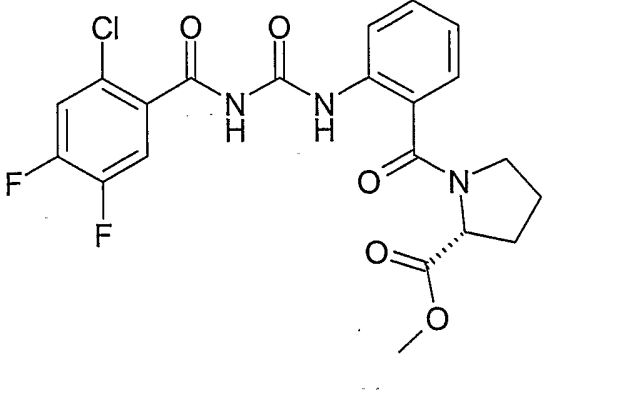
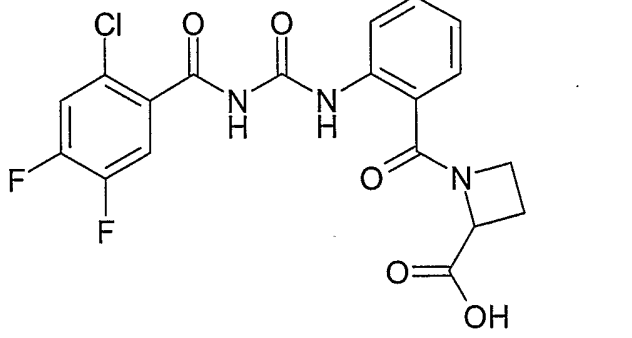
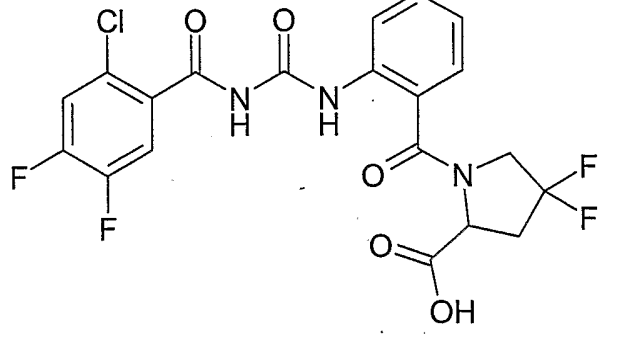
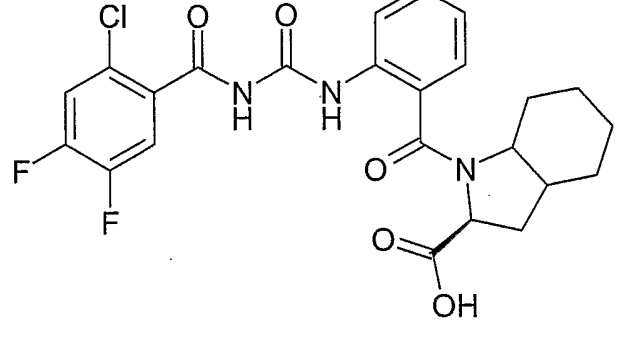
JTT-501

GI 262570

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

5

Bsp.	Struktur	Fp. [°C]
1		123,5
2		128,4
3		193,1

Bsp.	Struktur	Fp. [°C]
4	 <chem>COC(=O)N1CCCN1C(=O)Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3F)cc2</chem>	Öl
5	 <chem>OC(=O)N1CCN1C(=O)Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3F)cc2</chem>	99 (Erweichung)
6	 <chem>OC(=O)N1C(F)(F)CN1C(=O)Nc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3F)cc2</chem>	102 (Erweichung)
7	 <chem>OC(=O)N1CC2CCCCC2N1C(=O)Nc3ccc(NC(=O)c4cc(F)c(Cl)cc4F)cc3</chem>	125 (Erweichung)

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

- 5 Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der
- 10 Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.
- Um die GP_a Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen
- 15 Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM
- 20 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM
- 25 zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μ l
- 30 einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der

Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.

Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

10

Bsp.	IC-50 (μM)
1	0,03
2	2,1
3	0,12
4	0,57
5	0,03
6	1,4
7	4,0

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Sie eignen sich damit insbesondere zur Behandlung von Diabetes Typ I und II, von Insulinresistenz, von Dyslipidämien, des metabolischen Syndroms / Syndrom X, von krankhafter Fettleibigkeit und zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

Weiterhin eignen sich Verbindungen der Formel I, wegen ihrer Hemmung der PTP1B, zur Behandlung von Hyperglycerimie, Bluthochdruck, Atherosklerose, Fehlfunktionen des Immunsystems, Autoimmunkrankheiten, allergischen Krankheiten wie z.B. Asthma, Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Proliferationsstörungen wie Krebs und Psoriasis, Krankheiten mit verminderter oder erhöhter Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Cytokinen, die die Freisetzung von Wachstumshormonen auslösen.

Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung Erkrankungen des Nervensystems, wie zum Beispiel Alzheimer oder Multiple Sklerose.

Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, 5 Angstneurosen, Schizophrenie, zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Schlafstörungen, Schlaf Apnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen, Akne, Pigmentierung der Haut, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten und Mykosen.

10

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

Experimenteller Teil:

15

Beispiel 1:

R-1-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-benzoyl}-pyrrolidin-2-carbonsäure

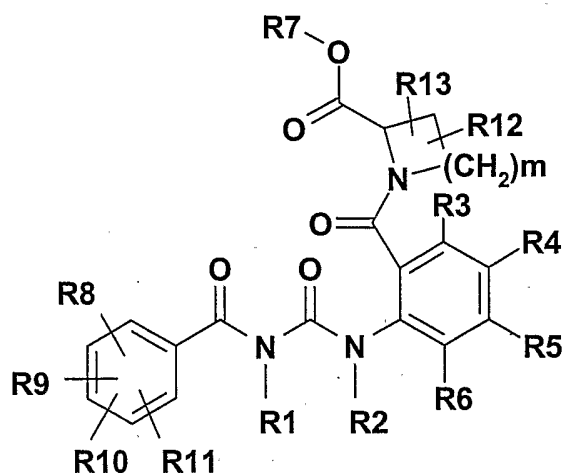
Zur Lösung von 0,2 g Isatosäureanhydrid in 5 ml Acetonitril werden 0,148 g D-Prolin und 0,2 20 ml Triethylamin zugefügt und die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1,3 mmol einer Lösung von 2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl-isocyanat in Acetonitril zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach dem Abziehen der flüchtigen Anteile im Vakuum bei 40°C wird der Rückstand mit 1N Salzsäure 15 Stunden lang verrührt, der gebildete Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

25 Ausbeute: 0,61 g Fp.: 123,5 °C

Die weiteren Beispiele wurden analog hergestellt.

Patenansprüche:

5 1. Verbindungen der Formel I,



I

10 worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder
15 (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R14, O-Phenyl, S-R14, COOR14, N(R15)(R16), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen oder O-(C₁-C₅)-Alkylen-COOR14, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br,
20 OR14, COOR14 oder N(R15)(R16) substituiert sein können;

- R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-OOC-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Alkyl, Alkylen und Alkenyl mehrfach mit F, Cl oder OR14 substituiert sein können;
- 5 R8, R9, R10, R11 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 10 R12, R13 unabhängig voneinander H, OH, Oxo, F, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können; oder
- R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die
15 sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei dieser Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- 20 R14 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können,
- R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl,
25 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann; oder
- R15 und R16 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3-7
30 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis

zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;

R17, R18
5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;

10 m 1, 2, 3, 4;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen m gleich 2 ist und die Reste R8 und R9 gleichzeitig Wasserstoff sind,

15 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

20 R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R14, O-Phenyl, S-R14, COOR14, N(R15)(R16), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen oder O-(C₁-C₅)-Alkylen-
25 COOR14, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR14, COOR14 oder N(R15)(R16) substituiert sein können;

R7 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-OOC-(C₁-C₆)-alkyl, wobei Alkyl, Alkylen und Alkenyl mehrfach mit F, Cl oder OR14 substituiert sein
30 können;

- R8, R9, R10, R11 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;
- R12, R13 unabhängig voneinander H, OH, Oxo, F, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei die Alkyl-, Aryl-, Alkenyl- und Alkynylreste ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können; oder
- R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei dieser Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- R14 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann; oder
- R15 und R16 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R17)(R18) oder (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann;
- R17, R18 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- m 1, 2, 3, 4;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen m gleich 2 ist und die Reste R8 und R9 gleichzeitig Wasserstoff sind,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

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

10 R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 H, F, Cl, CF₃, COOR₁₄;

R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

15

R8, R9 unabhängig von einander F, oder Cl;

R10, R11 unabhängig von einander H, F, oder Cl;

20 R12, R13 unabhängig von einander H oder F; oder

R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen, gesättigten Ring;

R14 H oder (C₁-C₄)-Alkyl;

25

m 1, 2, 3;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

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

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 H;

5

R7 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R8, R9 unabhängig von einander F, oder Cl;

10 R10, R11 unabhängig von einander H, F, oder Cl;

R12, R13 unabhängig von einander H oder F; oder

R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom oder den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen, gesättigten Ring;

15

m 1, 2, 3;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

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

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

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

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

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, 5 Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitory, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF- 10 Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten 15 (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

20

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur 25 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

30

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D205/04	C07D207/16
	A61K31/397	A61K31/404
		A61P3/10
C07D209/42 C07D211/60 A61K31/445		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) examples; table 1 -----	1-14
Y	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 December 2002 (2002-12-05) examples; table 1 -----	1-14
P, Y	WO 03/104188 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 18 December 2003 (2003-12-18) examples -----	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 December 2004		30/12/2004
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 Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007848

Patent document cited in search report	A	Publication date		Patent family member(s)	Publication date			
WO 0194300	A	13-12-2001	DE	10116768 A1	10-10-2002			
			AT	265424 T	15-05-2004			
			AU	6231801 A	17-12-2001			
			BR	0111457 A	24-06-2003			
			CA	2411082 A1	05-12-2002			
			CN	1434796 T	06-08-2003			
			CZ	20024003 A3	12-03-2003			
			DE	50102147 D1	03-06-2004			
			DK	1294682 T3	02-08-2004			
			EE	200200634 A	15-04-2004			
			WO	0194300 A1	13-12-2001			
			EP	1294682 A1	26-03-2003			
			ES	2215902 T3	16-10-2004			
			HU	0301749 A2	29-09-2003			
			JP	2003535843 T	02-12-2003			
			NO	20025879 A	29-01-2003			
			NZ	523034 A	30-07-2004			
			PL	359178 A1	23-08-2004			
			PT	1294682 T	30-09-2004			
			SI	1294682 T1	31-10-2004			
			SK	17252002 A3	02-05-2003			
			TR	200401029 T4	21-06-2004			
			US	2002151586 A1	17-10-2002			
			ZA	200209759 A	30-06-2003			
			<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>					
			WO 02096864	A	05-12-2002	DE	10125567 A1	05-12-2002
DE	10207369 A1	04-09-2003						
BR	0210008 A	10-08-2004						
CA	2448023 A1	05-12-2002						
CZ	20033200 A3	18-02-2004						
EE	200300581 A	16-02-2004						
WO	02096864 A1	05-12-2002						
EP	1404650 A1	07-04-2004						
HU	0400052 A2	28-04-2004						
JP	2004529194 T	24-09-2004						
NZ	529697 A	19-12-2003						
SK	14442003 A3	04-05-2004						
US	2003176497 A1	18-09-2003						
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>								
WO 03104188	A	18-12-2003	DE	10225635 C1	24-12-2003			
			WO	03104188 A1	18-12-2003			
			US	2004102518 A1	27-05-2004			

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007848

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D205/04 C07D207/16 C07D209/42 C07D211/60 A61K31/445
 A61K31/397 A61K31/404 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01/94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Beispiele; Tabelle 1	1-14
Y	WO 02/096864 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. Dezember 2002 (2002-12-05) Beispiele; Tabelle 1	1-14
P,Y	WO 03/104188 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Beispiele	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. Dezember 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/12/2004

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

Menegaki, F

INTERNATIONALE RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007848

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
			AT 265424 T	15-05-2004
			AU 6231801 A	17-12-2001
			BR 0111457 A	24-06-2003
			CA 2411082 A1	05-12-2002
			CN 1434796 T	06-08-2003
			CZ 20024003 A3	12-03-2003
			DE 50102147 D1	03-06-2004
			DK 1294682 T3	02-08-2004
			EE 200200634 A	15-04-2004
			WO 0194300 A1	13-12-2001
			EP 1294682 A1	26-03-2003
			ES 2215902 T3	16-10-2004
			HU 0301749 A2	29-09-2003
			JP 2003535843 T	02-12-2003
			NO 20025879 A	29-01-2003
			NZ 523034 A	30-07-2004
			PL 359178 A1	23-08-2004
			PT 1294682 T	30-09-2004
			SI 1294682 T1	31-10-2004
			SK 17252002 A3	02-05-2003
			TR 200401029 T4	21-06-2004
			US 2002151586 A1	17-10-2002
ZA 200209759 A	30-06-2003			
WO 02096864	A	05-12-2002	DE 10125567 A1	05-12-2002
			DE 10207369 A1	04-09-2003
			BR 0210008 A	10-08-2004
			CA 2448023 A1	05-12-2002
			CZ 20033200 A3	18-02-2004
			EE 200300581 A	16-02-2004
			WO 02096864 A1	05-12-2002
			EP 1404650 A1	07-04-2004
			HU 0400052 A2	28-04-2004
			JP 2004529194 T	24-09-2004
			NZ 529697 A	19-12-2003
			SK 14442003 A3	04-05-2004
			US 2003176497 A1	18-09-2003
			WO 03104188	A
WO 03104188 A1	18-12-2003			
US 2004102518 A1	27-05-2004			