

(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
26. Oktober 2006 (26.10.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/111261 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 235/28 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

Frankfurt am Main (DE). **WERNER, Ulrich** [DE/DE];
Sanofi-Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/003000

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. April 2006 (01.04.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 017 605.4 16. April 2005 (16.04.2005) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DEFOSSA, Elisabeth** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHOENAFINGER, Karl** [DE/DE]; Sanofi-Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **JAEHNE, Gerhard** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BUNING, Christian** [DE/DE]; Sanofi-Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **TSCHANK, Georg** [AT/DE]; Sanofi-Deutschland GmbH, 65926

(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).

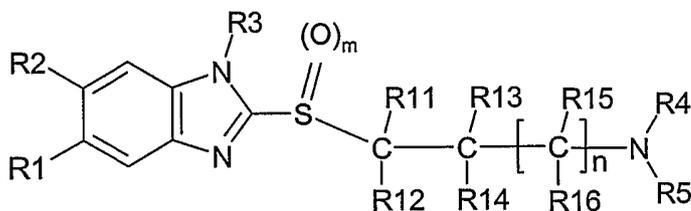
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: SUBSTITUTED 2-AMINOALKYLTHIO-BENZIMIDAZOLES AND USE THEREOF FOR REDUCING BLOOD SUGAR LEVELS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-AMINOALKYLTHIO-BENZIMIDAZOLE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BLUT-ZUCKERSENKUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted 2-aminoalkylthio-benzimidazoles, in addition to the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives thereof. The invention also relates to compounds of formula (I), wherein the radicals have the above-mentioned meaning, and the physiologically compatible salts

thereof. Said compounds are suitable, for example, as medicaments for preventing and treating type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte 2-Aminoalkylthio-benzimidazole 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 2006/111261 A1

Beschreibung

Substituierte 2-Aminoalkylthio-benzimidazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

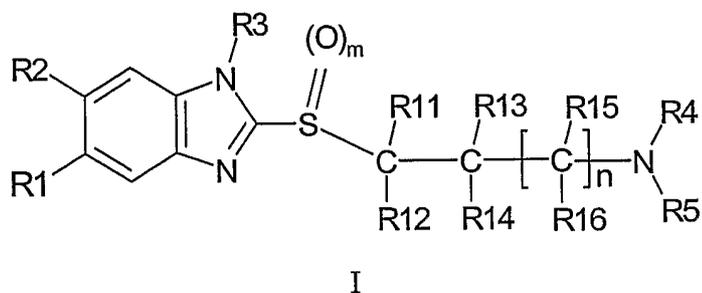
5

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Aminoalkylthio-benzimidazole sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (siehe EP 1
10 122 257 und EP 0 392 317).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

20

R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR₂₀R₂₁, NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

25 R₂₀ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein

können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

- 5 R21 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R24 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 20 R25 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 25
30

- R3 unabhängig voneinander CF₃, (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl;
- wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl und unsubstituiertes oder substituiertes -CH₂-(C₆H₄)-(C₆H₅) ausgenommen sind.
- R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;
- R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, Aryl, Heterocyclyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, OAryl, OHeteroaryl, S(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂(C₁-C₆)-Alkyl, wobei diese Alkylgruppen wiederum mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;

R11, R12, R13, R14, R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl,
 Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-
 Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-
 5 N(Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, F, Cl,
 Br, I, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-
 C₆)-Alkyl)₂, CF₃,

oder zwei der Reste R11, R12, R13, R14, R15, R16 bilden gemeinsam einen (C₂-C₆)-
 Alkylenrest, an dem ein (C₆-C₁₀)-Arylrest oder ein (C₆-C₁₀)-Heterocyclylrest
 10 ankondensiert sein kann und diese Arylreste oder Heterocyclylreste mit F, Cl, Br,
 I, OCF₃, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-
 C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-
 Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₁-C₄)-
 Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, COOH, COO(C₁-C₆)-
 15 Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O-(C₁-C₆)-
 Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cykloalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₃-C₆)-Cykloalkyl, SO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, SO-(C₃-C₆)-Cykloalkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₃-C₆)-Cykloalkyl,
 SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder SO₂-NH-(C₃-C₇)-Cykloalkyl substituiert
 sein können;

20 m 0, 1, oder 2;

n 0 oder 1;

25 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

30

R1, R2 unabhängig voneinander H, NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅, wobei nicht beide
 Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

- R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R24 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R25 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R3 unabhängig voneinander CF₃, (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇,

S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl;

wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl und unsubstituiertes
5 oder substituiertes -CH₂-(C₆H₄)-(C₆H₅) ausgenommen sind.

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

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

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

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N(Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, F, Cl, Br, I, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, CF₃,

30 oder zwei der Reste R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ bilden gemeinsam einen (C₂-C₆)-Alkylenrest, an dem ein (C₆-C₁₀)-Arylrest oder ein (C₆-C₁₀)-Heterocyclylrest ankondensiert sein kann und diese Arylreste oder Heterocyclylreste mit F, Cl, Br,

I, OCF₃, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder SO₂-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein können;

10

m 0, 1, oder 2;

n 0 oder 1;

15 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

20

R1 H;

R2 NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅;

25

R₂₂, R₂₃ unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

30

- 5 R24 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R25 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R3 unabhängig voneinander CF₃, (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇,
20 OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇,
25 S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl;
- wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl und unsubstituiertes oder substituiertes -CH₂-(C₆H₄)-(C₆H₅) ausgenommen sind.
- 30 R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-

COOR9, COOR9, COR9, (C₁-C₆)-Alkylen-COR9, (C₁-C₆)-Alkylen-OR9, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;

5

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

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

10

15

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N(Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, F, Cl, Br, I, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, CF₃,

20

oder zwei der Reste R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ bilden gemeinsam einen (C₂-C₆)-Alkylenrest, an dem ein (C₆-C₁₀)-Arylrest oder ein (C₆-C₁₀)-Heterocyclylrest ankondensiert sein kann und diese Arylreste oder Heterocyclylreste mit F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,

25

30

SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder SO₂-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein können;

m 0;

5

n 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

- 10 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Razemate, razemischen Mischungen und reinen Enantiomeren sowie auf ihre Diastereomeren und Mischungen davon.

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

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen.

- 20 Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-,
25 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.

- 30 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.

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.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

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 Kohlenstoffatomen 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 oder NH₂ substituiert sein kann;
- 5 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, 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,
- 10 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,
- 15 N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.
- 20
- 25 Unter einem Alkenylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei oder mehreren Kohlenstoffen sowie einer oder mehreren Doppelbindungen verstanden, wie z.B. Vinyl, Allyl, Pentenyl, 2-Methyl-but-2-en-4-yl.
- Die Alkenylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.:
- 30 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)-Alkinyl, 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 , $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder NH_2 substituiert sein kann;

$\text{C}(\text{=NH})(\text{NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-Acyl}$, $\text{NH-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, 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 , $\text{NH-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-COO-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-NH-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-Heterocyclus}$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-CO-N}(\text{Heterocyclus})_2$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl})\text{-Aryl}$, $\text{N}(\text{Aryl})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, $\text{N}(\text{Heterocyclus})\text{-CO-N}(\text{Aryl})_2$, Aryl , $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Aryl}$ und $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-Heterocyclus}$, 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 , $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder CONH_2 .

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

Die Alkinylreste 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;

5 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 –

10 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann; C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, 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-

15 (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-

20 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,

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

30 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

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,
 5 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-
 10 Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-
 Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-
 Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 –
 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃,
 NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
 15 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, 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,
 20 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-
 25 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-
 30 (CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder
 Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN,

OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

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

Die Cycloalkylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie
 10 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-
 15 Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann;
 20 C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, 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,
 25 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-
 30 C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterocyclus)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterocyclus)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl), N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂,

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

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

Geeignete Heterocyclus-Reste, bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanly, Chromenyl, Cinnoliny, Decahydrochinoliny, 2H,6H-1,5,2-Dithiaziny, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazany, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofurany, Isochromanly, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, 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, Pyranly, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydrofurany, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadiaziny, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

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.

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

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterocyclen.

- 10 Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterocyclus;
- 15 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 –
- 20 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder NH₂ substituiert sein kann; C(=NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, 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-
- 25 (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-
- 30 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-
5 (CH₂)_n-Aryl und O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder
Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN,
OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃,
COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂.

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

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 ge-
wählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung
15 und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von
0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Kör-
pergewicht, 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
20 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 ng pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen
können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für
Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisfor-
mulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000
25 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, vor-
zugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen
Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit
den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel und nicht gesundheitsschädlich
30 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und
wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette,
die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive

Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder
5 Hilfsstoffen gemischt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tablet-
20 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 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
25 mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegeben-
30 enfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner

und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

5

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

10

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

15

20

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.

25

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

30

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,
5 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.

10

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2005, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann
15 entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von 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.

20 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus[®] (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

25 Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, 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,
30 den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern,

PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaqueside, oder mit einer Verbindung, wie in PCT/EP 2004/00269, PCT/EP 2003/05815, PCT/EP 2003/05814, PCT/EP 2003/05816, EP 0114531 oder US 6,498,156 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578 oder 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
8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490 oder DE10142734.4
beschrieben verabreicht.

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

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

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) verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 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 oder
10 Colesevelam, verabreicht.

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

- 15 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.
20

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 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.

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

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

5 Kombination mit Insulin verabreicht.

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

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

10

Bei 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 Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO

15 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 α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A1 Agonisten, wie z. B. solchen, die in EP 0912520 oder PCT/EP06749 beschrieben sind, 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.

25 Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimpirid oder Repaglinid.

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 Metformin, Insulin und

30 Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc., verabreicht.

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., M.: 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 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 Hydrochlorid (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-(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 Hydrochlorid (WO 01/83451)), CB1 (Cannabinoid Rezeptor 1) Rezeptor Antagonisten (z.B. Rimonabant oder die in WO 02/28346 genannten Wirkstoffe), 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}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (siehe 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-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (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), DA-Agonisten (z.B. Bromocriptin oder Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (siehe z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (siehe 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.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Rimonabant.

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, ADVANCES IN

15 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,

20 verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder

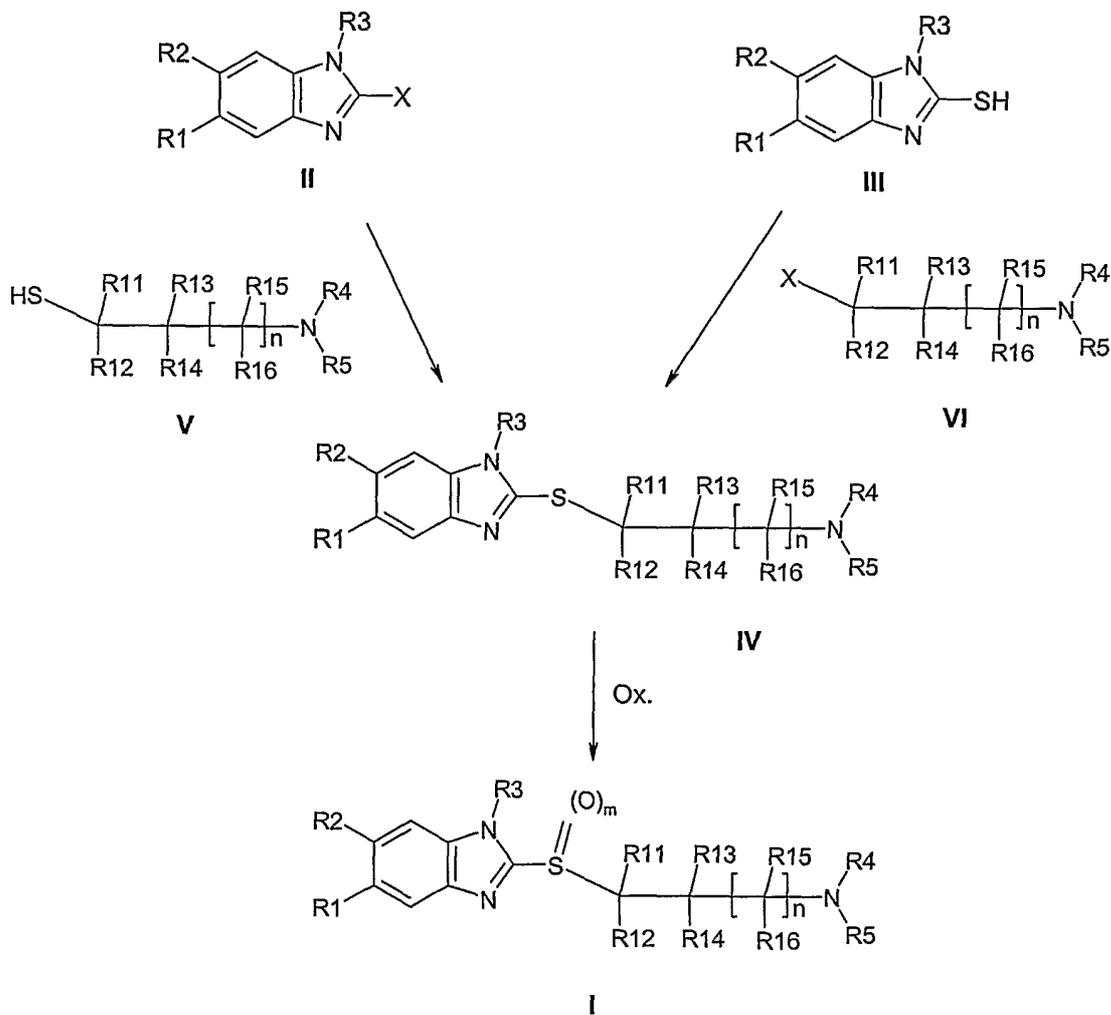
mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der

25 vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich dadurch herstellen, dass man geeignete Ausgangsstoffe der Formel II, worin R1, R2 und R3 die oben angegebene Bedeutung besitzen und X eine Austrittsgruppe, wie Chlor, Brom, Jod, Sulfonyloxid, Sulfinyl oder Sulfoxyl, bedeutet, mit einer Verbindung der Formel V ggf. in Gegenwart von geeigneten Basen zu den Verbindungen der Formel IV umsetzt.

Alternativ setzt man Verbindungen der Formel III, worin R1, R2 und R3 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit Alkylierungsmittel der Formel VI zu den Verbindungen der Formel IV um, wobei X für eine geeignete Austrittsgruppe wie beispielsweise Chlor, Brom, Jod, Sulfonyloxi, Sulfinyl oder Sulfoxyl steht.

10



In den Fällen, wo R4 oder R5 Wasserstoff bedeutet, kann es zweckmäßig sein, den Rest -NR₄R₅ in an der Stickstofffunktion geschützter Form einzusetzen und die Schutzgruppe an

geeigneter Stelle der Reaktion wieder abzuspalten. Solche geeigneten Schutzgruppen und die Verfahren der Einführung und Abspaltung sind bekannt (siehe: Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999).

- 5 Die Thioetherfunktion in IV kann dann nach bekannten Methoden oxidiert werden zu den erfindungsgemäßen Stoffen der Formel I, worin n eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

Die Halogenverbindungen der Formel II können nach bekannten Verfahren wie beispielsweise durch Halogenierung der entsprechenden H-Verbindung (Formel II, X = H) erhalten werden.

Geeignete Halogenierungsmittel können beispielhaft Halogene, wie Chlor und Brom, N-

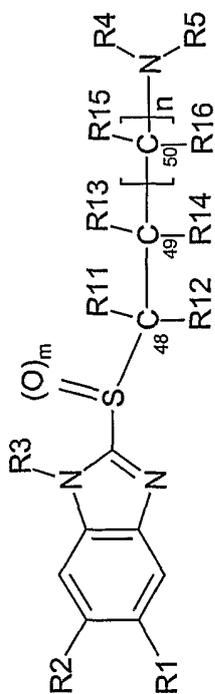
- 10 Bromsuccinimid, Phosphorpentoxid oder Phosphoroxichlorid sein.

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

- 15 Gegenwart eines Katalysators hergestellt werden.

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

Tabelle 1:



I

Bsp.	R1	R2	R3	m	R4	R5	R11	R12	R13	R14	n	R15	R16
1	H	Ph-CO-NH-	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	0	H (TFA-Salz)	H	H	H	H	H	1	H	H
2	H	Ph-CH ₂ -NH-	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	0	H (TFA-Salz)	H	H	H	H	H	1	H	H
3	H	Ph-CO-NH-	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	0	H (TFA-Salz)	H	H	H	H	H	0	-	-

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes, von Insulinresistenz, von Dyslipidämien und des metabolischen Syndroms / Syndrom X geeignet. Weiterhin sind die Verbindungen zur

5 Prophylaxe und Behandlung von arteriosklerotischen Erscheinungen geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Verbindungen wirken als DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase IV) Inhibitoren und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen,

10 Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus, zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren, zur Behandlung von Immunstörungen und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Krebs, Arthritis, Osteoarthritis, Osteoporose, Schlafstörungen, Schlaf Apnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen,

15 Akne, Pigmentierung der Haut, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten, Psoriasis, Mykosen, neurodegenerativer Krankheiten, Multiple Sklerose und Alzheimer-Krankheit.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

20

Messung der DPP-IV Aktivität:

Material:

DPP-IV aus Schweineniere (Sigma, München)

25

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

Testbedingungen:

DPP-IV (1 mU/ml, Endkonzentration)

30

H-Ala-Pro-AFC (15 μ M Endkonzentration)

in Tris/HCl (40 mM, pH 7.4), Gesamtvolumen 0,2 ml

Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für unterschiedliche Zeiträume (typischerweise 10 Minuten) durchgeführt und am Ende der Reaktion durch Zugabe von 20 µl ZnCl₂ (1 M) gestoppt. Der Umsatz von H-Ala-Pro-AFC wurde fluorimetrisch durch Messung der Emission bei 535 nm nach Anregung bei 405 nm bestimmt. Im Falle der Zugabe von Inhibitoren wurde
5 das zugegebene Puffervolumen so angepasst, dass ein Gesamtvolumen der Testmischung von 200 µl eingehalten wurde.

%Hemmung bei einer festen Konzentration wurden wie folgt errechnet:

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

10

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Ausführungsbeispiel Nr.	% Hemmung bei 30 µM
2	8
3	20

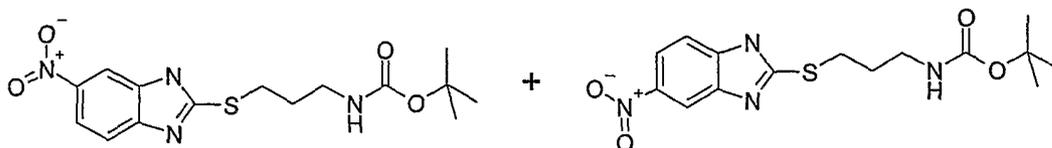
Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der DPP-IV
15 (Dipeptidyl Peptidase IV) hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels geeignet sind.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die anderen Beispiele wurden analog erhalten:

5 Beispiel 1

N-[2-(3-Amino-propylsulfanyl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-benzamid
Trifluoressigsäuresalz

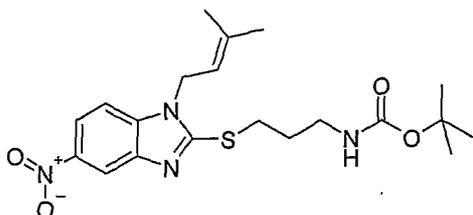
10 a) [3-(5/6-Nitro-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester



Eine Lösung von 1,0 g (5,12 mmol) 5-Nitro-benzimidazol-2-thiol und 790 μ l (5,63 mmol) Triethylamin in 40 ml Tetrahydrofuran wurde 10 Minuten gerührt und anschließend mit einer Lösung von (3-Brom-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Es wurde auf 70°C erhitzt und 72 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser + 0,5 % Trifluoressigsäure, Gradient: 20/80 auf 100/0) getrennt. Es wurden 180 mg (18%) Edukt und 1,17 g (65%) des gewünschten Produktes erhalten.

20 MS: $m/z = 353 (M+H)^+$.

b) {3-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester

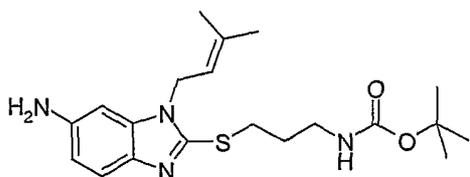


25 Zu einer Lösung von 1,15 g (3,26 mmol) [3-(5/6-Nitro-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester in 20 ml Dimethylformamid gab man 1,60 g (4,90 mmol) Cäsiumcarbonat und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wurden 535 mg

(3,59 mmol) 1-Bromo-3-methyl-2-buten langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohgemisch wurde an Kieselgel (Heptan/Essigsäureethylester, Gradient: 90:10 auf 0:100) getrennt. Man erhielt 145 mg (11%)
 5 des gewünschten Produktes, 426 mg (31%) einer Mischfraktion und 406 mg (30%) {3-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-5-nitro-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester.

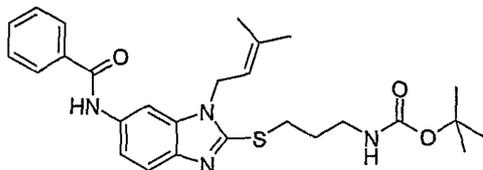
MS: $m/z = 421 (M+H)^+$.

10 c) {3-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester



Zu einer Suspension von 93 mg (1,66 mmol) Eisen und 16 mg (0,30 mmol) Ammoniumchlorid in 1,5 ml Wasser wurde eine Lösung von 140 mg (0,33 mmol) {3-[1-(3-Methyl-but-2-enyl)-6-nitro-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 15 ml Ethanol
 15 getropft und 3 Stunden bei Rückfluss gekocht. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt. Die so erhaltenen 138 mg des gewünschten Produktes wurden ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

20 d) {3-[6-Benzoylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester

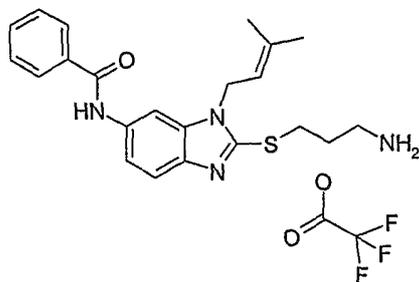


Zu einer Lösung von 58 mg {3-[6-Amino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester (analog Beispiel 1a-c erhalten) in 5 ml
 25 Dimethylformamid gab man 24 mg (0,07 mmol) Cäsiumkarbonat und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wurden 17 μ l (0,15 mmol) Benzoylbromid zugegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und

zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet, im Vakuum eingengt und mittels präparativer HPLC (Acetonitril/Wasser + 0.5% Trifluoressigsäure, Gradient: 20/80 auf 100/0) gereinigt. Man erhielt 33 mg (44%) des gewünschten Produktes.

5 MS: $m/z = 495 (M+H)^+$.

e) N-[2-(3-Amino-propylsulfanyl)-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-6-yl]-benzamid Trifluoressigsäuresalz (A003423930A)



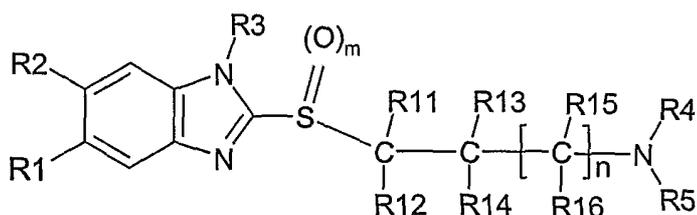
10 33 mg (0,07 mmol) {3-[6-Benzoylamino-1-(3-methyl-but-2-enyl)-1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl]-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester wurden in 102 μ l Trifluoressigsäure und 100 μ l Wasser gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Man erhielt 34 mg des gewünschten Produktes in quantitativer Ausbeute.

15 MS: $m/z = 509 (M+H)^+$.

Patentanprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

- 10 R1, R2 unabhängig voneinander H, CONR₂₀R₂₁, NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;
- R20 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 15
- 20 R21 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;
- 25
- R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die

Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

5

R24 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

10

R25 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkinyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

15

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

25

30

wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl und unsubstituiertes

oder substituiertes $-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-(\text{C}_6\text{H}_5)$ ausgenommen sind.

- 5 R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 10 R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 15 R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cykloalkyl substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, Aryl, Heterocyclyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, OAryl, OHeteroaryl, S(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂(C₁-C₆)-Alkyl, wobei diese Alkylgruppen wiederum mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- 20 R11, R12, R13, R14, R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N(Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, F, Cl, Br, I, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, CF₃,
- 25 oder zwei der Reste R11, R12, R13, R14, R15, R16 bilden gemeinsam einen (C₂-C₆)-Alkylenrest, an dem ein (C₆-C₁₀)-Arylrest oder ein (C₆-C₁₀)-Heterocyclylrest ankondensiert sein kann und diese Arylreste oder Heterocyclylreste mit F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, COOH, COO(C₁-C₆)-
- 30

Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder SO₂-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein können;

m 0, 1, oder 2;

n 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

R1, R2 unabhängig voneinander H, NR₂₂COR₂₃ oder NR₂₄R₂₅, wobei nicht beide Reste R1 oder R2 Wasserstoff entsprechen können;

R₂₂, R₂₃ unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₂₄ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert

sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

R25 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-
5 C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-
C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-,
Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert
sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

10

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

20

wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl und unsubstituiertes
oder substituiertes -CH₂-(C₆H₄)-(C₆H₅) ausgenommen sind.

25

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

30

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

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

R11, R12, R13, R14, R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N(Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, F, Cl, Br, I, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, CF₃,

oder zwei der Reste R11, R12, R13, R14, R15, R16 bilden gemeinsam einen (C₂-C₆)-Alkylenrest, an dem ein (C₆-C₁₀)-Arylrest oder ein (C₆-C₁₀)-Heterocyclylrest ankondensiert sein kann und diese Arylreste oder Heterocyclylreste mit F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder SO₂-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert sein können;

30 m 0, 1, oder 2;

n 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

R1 H;

R2 NR22COR23 oder NR24R25;

10

R22, R23 unabhängig voneinander H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-
Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-
C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die
15 Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste
ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH,
(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder
S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

15

R24 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-
20 C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-
C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-,
Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert
sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

25

R25 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-
30 C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-
C₁₀)-Heterocyclyl oder S(O)₂-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-,
Alkynyl-, Alkylen-, Aryl- und Heterocyclyl-Reste ein- oder mehrfach substituiert
sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

30

- R3 CF₃, (C₂-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₁₀)-Alkenyl, (C₂-C₁₀)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterocyclyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₇, OP(O)(OR₇)₂, NR₇R₈, NR₇CONR₇R₈, COR₇, OCOR₇, OCOOR₇, COOR₇, CONR₇R₈, OCONR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂NR₇R₈, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₇, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₇R₈, SR₇, S(O)R₇, S(O)₂R₇, S(O)₂NR₇R₈, NR₇S(O)₂R₇, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterocyclyl; wobei die Bedeutung unsubstituiertes oder substituiertes Piperidin-4-yl und unsubstituiertes oder substituiertes -CH₂-(C₆H₄)-(C₆H₅) ausgenommen sind.
- 15
- R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₉R₁₀, CONR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₉, COOR₉, COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₉R₁₀, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₉, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₉, S(O)R₉, S(O)₂R₉, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 20
- R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁-C₆)-Alkylen-Heterocyclyl;
- 25
- R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, Aryl, Heterocyclyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O(C₁-C₆)-Alkyl, OAryl, OHeteroaryl, S(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂(C₁-C₆)-Alkyl, wobei diese Alkylgruppen wiederum mit F, Cl, Br oder I substituiert sein können;
- 30

R11, R12, R13, R14, R15, R16 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl,
 Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-
 Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-
 N(Alkyl)₂, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, F, Cl,
 5 Br, I, CN, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-
 C₆)-Alkyl)₂, CF₃,

oder zwei der Reste R11, R12, R13, R14, R15, R16 bilden gemeinsam einen (C₂-C₆)-
 Alkylenrest, an dem ein (C₆-C₁₀)-Arylrest oder ein (C₆-C₁₀)-Heterocyclylrest
 ankondensiert sein kann und diese Arylreste oder Heterocyclylreste mit F, Cl, Br,
 10 I, OCF₃, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl, (C₃-C₈)-Cykloalkyl, (C₁-
 C₄)-Alkylen-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-
 Alkylen-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, (C₁-C₄)-
 Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heterocyclyl, COOH, COO(C₁-C₆)-
 Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, OH, O-(C₁-C₆)-
 15 Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, SO-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₃-C₆)-Cycloalkyl,
 SO₂-NH₂, SO₂-NH-(C₁-C₆)-Alkyl oder SO₂-NH-(C₃-C₇)-Cycloalkyl substituiert
 sein können;

20 m 0;

n 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

25

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

R1 H;

30

R2 NR22COR23 oder NR24R25;

R22 H;

R23 (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Aryl-Rest ein- oder mehrfach substituiert sein kann mit
F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-
5 Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

R24 (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Aryl-Rest ein- oder mehrfach
substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-
C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S(O)-(C₁-C₆)-Alkyl oder S(O)₂-(C₁-C₆)-Alkyl;

10

R25 H;

R3 (C₂-C₁₀)-Alkenyl

15

R4, R5 H;

R11, R12, R13, R14, R15, R16 H;

20 n 0 oder 1;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

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

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

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 alfa Agonisten, PPAR alfa/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,
- 5 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende
- 10 Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, , CB1-Rezeptor Antagonisten ,MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten,
- 15 Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.
- 20 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.
- 25 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
- 30 12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

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
5 Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, 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/EP2006/003000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D235/28 A61K31/4184 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 A61K A61P

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/021536 A (SANOFI-SYNTHELABO) 10 March 2005 (2005-03-10) the whole document -----	1,9-13

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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 2006

Date of mailing of the international search report

06/07/2006

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

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/003000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005021536 A	10-03-2005	AU 2004268832 A1	10-03-2005
		CA 2537123 A1	10-03-2005
		EP 1664031 A2	07-06-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/003000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D235/28 A61K31/4184 A61P3/10		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D A61K A61P		
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		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Befr. Anspruch Nr.
A	WO 2005/021536 A (SANOFI-SYNTHELABO) 10. März 2005 (2005-03-10) das ganze Dokument -----	1,9-13
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 30. Juni 2006		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 06/07/2006
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 Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/003000

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005021536 A	10-03-2005	AU 2004268832 A1 CA 2537123 A1 EP 1664031 A2	10-03-2005 10-03-2005 07-06-2006
