

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Februar 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/012312 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 513/04,
A61K 31/415

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/007767

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juli 2004 (14.07.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 33 935.3 25. Juli 2003 (25.07.2003) DE

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

(72) Erfinder: WAGNER, Holger; Amriswilstrasse 7, 88400
Biberach an der Riss (DE). SCHOENAFINGER, Karl;
Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE). JAEHNE, Ger-
hard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). GAUL,
Holger; Am Halbstein 1a, 65594 Runkel (DE). BUNING,
Christian; Mattias-Günewals-Strasse 17, 53175 Bonn
(DE). TSCHANK, Georg; An der Klingelpforte 9a, 55270
Essenheim (DE). WERNER, Ulrich; Hauptstrasse 84,
56357 Miehlen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, 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, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

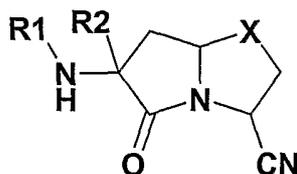
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

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

(54) Title: NOVEL CYANO THIAZOLIDES, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: NEUE CYANOTHIAZOLIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein the radicals have the meanings indicated in the text, the stereoisomeric forms thereof, the physiologically acceptable salts thereof, and methods for the production thereof. The inventive compounds are suitable for the treatment of metabolic diseases such as type 2 diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) worin die Reste die im Text angegebenen Bedeutungen haben, deren stereoisomeren Formen sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen des Stoffwechsels, wie des Typ 2 Diabetes.

WO 2005/012312 A1

Neue Cyanothiazolide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

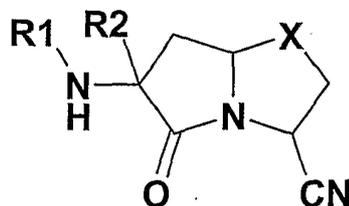
Die Erfindung betrifft substituierte Cyanothiazolide sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (WO 99/31507) sowie deren Verwendung in einem Screening.

10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare, Blutzucker senkende Wirkung entfalten und insbesondere zur Behandlung von Diabetes geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,

15



worin bedeuten

20 R1 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-SOR₃, Alkylen-SO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-O-P(O)(OR₃)₂, SR₃, SOR₃, SO₂NR₃R₄, SO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-

25

- (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder
- 5 Heterozyklyl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- R2 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, COR₃, COOR₃, CONR₃R₄, CN, wobei die Alkyl-,
- 10 Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein-oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, SF₅, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, OR₃, OP(O)(OR₃)₂, NR₃R₄, NR₃CONR₃R₄, COR₃, OCOR₃, OCOOR₃, COOR₃, CONR₃R₄, OCONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃SO₂R₄,
- 15 (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-S(O)R₃, Alkylen-S(O)₂R₃, Alkylen-S(O)₂NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, SR₃, SOR₃, SO₂R₃, SO₂NR₃R₄, NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterozyklyl;
- 20
- R3, R4 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₅R₆, CONR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₅, COOR₅, COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₅, (C₁-C₆)-
- 25 Alkylen-S(O)₂R₅, S(O)R₅, S(O)₂R₅, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;
- R5, R6 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl;
- 30
- X S, SO, SO₂;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste bedeuten

5

R1 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Aryl- Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃,
 10 CONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-SOR₃, Alkylen-SO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-O-P(O)(OR₃)₂, SR₃, SOR₃, SO₂NR₃R₄, SO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl oder
 15 (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R2 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, CN, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein-oder
 20 mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, SF₅, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, OP(O)(OR₃)₂, NR₃R₄, NR₃CONR₃R₄, COR₃, OCOR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, OCONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-SOR₃, Alkylen-SO₂R₃, Alkylen-SO₂NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, SR₃, SOR₃, SO₂R₃, SO₂NR₃R₄, NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder Heterozyklyl, das mit
 25
 30

F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

- R₃, R₄ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₅, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SOR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SO₂R₅, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;
- 10 R₅, R₆ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Heterozyklyl;
- X S;
- 15 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste bedeuten

20

R₁ H;

- R₂ H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, CN, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein-oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, SF₅, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, OP(O)(OR₃)₂, NR₃R₄, NR₃CONR₃R₄, COR₃, OCOR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, OCONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-SOR₃, Alkylen-SO₂R₃, Alkylen-S(O)₂NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, SR₃, SOR₃, SO₂R₃, SO₂NR₃R₄, NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-
- 25
- 30

Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder Heterozyklyl, das mit

5 F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₃, R₄ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₅, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SOR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SO₂R₅, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;

10

15 R₅, R₆ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Heterozyklyl;

X S;

20

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste bedeuten

25

R₁ H;

R₂ H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, ein Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Thiomorpholino- oder Homopiperazino-Rest; wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Thiomorpholino-, Homopiperazino- und Aryl-Reste

30

ein-oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, CN, SF₅, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, OR₃, NR₃R₄, NR₃CONR₃R₄, COR₃, OCOR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, OCONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-S(O)R₃, Alkylen-S(O)₂R₃, Alkylen-S(O)₂NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, SR₃, SOR₃, SO₂R₃, SO₂NR₃R₄, NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder Heterozyklyl, das mit F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₃, R₄ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₅, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₅, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;

R₅, R₆ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Heterozyklyl;

X S;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste bedeuten

R₁ H;

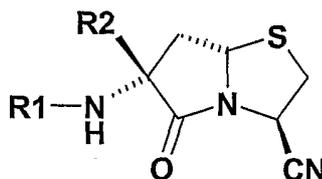
R2 (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Phenyl, ein Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Thiomorpholino- oder Homopiperazino-Rest;

5 X S;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I in Form all ihrer stereoisomeren Formen wie
 10 Racemate, racemischen und enantiomeren Mischungen und reinen Enantiomeren und Diastereomeren.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I,



Ia

15

die die angegebene diastereomere Form Ia aufweisen.

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

Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroximethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder
5 Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung
10 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
15 indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung
20 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
25 Aspekt der Erfindung.

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

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

Die Alkylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.:

- 5 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, Aryl, Heterozyklyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl, PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-
- 10 Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N[(C₁-C₆)-Alkyl](CH₂)_n-Aryl, SO₂-N[(C₁-C₆)-Alkyl](CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-Heterozyklyl)₂, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Aryl- oder
- 15 Heterozyklyl- Rest bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl,
- 20 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-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, 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)-Heterozyklyl,
- 25 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der
- 30

Aryl- oder Heterozyklyl- 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, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

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

Die Alkenylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl,

10 CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, Heterozyklyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl,;

PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂,

SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-

15 Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl,

SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-

NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-

Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann

und der Arylrest oder heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂,

20 CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

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

Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-

COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl), NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl,

N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-

25 CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-

COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl), N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl,

N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, 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)-Heterozyklyl,

N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-

30 Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-

COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,

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

- C₆-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der
- 5 Aryl- oder Heterozyklyl- 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, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.
- 10 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, 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,
- 15 CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;
- PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
- 20 SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
- 25 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, 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-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, 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)-Heterozyklyl,
- 30

$N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N(Aryl)}_2$, $N[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N(Heterozyklyl)}_2$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-CO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Aryl})\text{-COO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-COO-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-Aryl}$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-CO-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-COO-Aryl}$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-COO-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-NH-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-CO-NH-}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-NH-Aryl}$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-CO-NH-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-CO-N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-Aryl}$, $N(\text{Aryl})\text{-CO-N(Aryl)}_2$, $N(\text{Heterozyklyl})\text{-CO-N(Aryl)}_2$, Aryl , $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{O-(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, wobei $n = 0 - 6$ sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, SF_5 , $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, CONH_2 .

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

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , SF_5 , N_3 , CN, COOH , $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)Alkyl}$, $\text{CON}[(C_1-C_6)\text{Alkyl}]_2$, Cycloalkyl, $(C_1-C_{10})\text{-Alkyl}$, $(C_2-C_6)\text{-Alkenyl}$, $(C_2-C_6)\text{-Alkynyl}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$ $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Aryl}$, $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Heterozyklyl}$; PO_3H_2 , P(O)(OAlkyl)_2 , $(C_1-C_6)\text{-Alkylen-P(O)(OAlkyl)}_2$, O-P(O)(OH)_2 , O-P(O)(OAlkyl)_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]_2$, $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{S-(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl)(CH}_2)_n\text{-Aryl}$, $\text{SO}_2\text{-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl)(CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl}$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-Aryl})_2$, $\text{SO}_2\text{-N}((\text{CH}_2)_n\text{-Heterozyklyl})_2$ wobei $n = 0 - 6$ sein kann und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , SF_5 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 substituiert sein kann;

$\text{C(NH)(NH}_2)$, NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{NH(C}_1\text{-C}_7\text{)-Acyl}$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{NH-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH-CO-Aryl , $\text{NH-CO-Heterozyklyl}$, NH-COO-Aryl , $\text{NH-COO-Heterozyklyl}$, $\text{NH-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, NH-CO-NH-Aryl , $\text{NH-CO-NH-Heterozyklyl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-Aryl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-Heterozyklyl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-Aryl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-COO-Heterozyklyl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-Alkyl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-Aryl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-NH-Heterozyklyl}$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-Alkyl}]\text{-CO-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $\text{N}[(C_1-C_6)\text{-}$

Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterozyklyl,
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-
 COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
 5 N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-
 C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-
 Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-
 N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der
 10 Aryl- oder Heterozyklyl- 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,
 SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

15 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 Cycloalkylrestereste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein,
 20 wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-
 C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl,
 O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl;
 PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂,
 SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-
 25 Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl,
 SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-
 NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-
 Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann
 und der Arylrest oder Heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂,
 30 CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-

COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl), NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl, 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-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, 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)-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl, N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Aryl- oder Heterozyklyl- 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, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

20 Unter Heterozyklyl bzw. heterozyklischer 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 heterozyklische Rest mit Benzolkernen kondensiert ist.

25 Geeignete Heterozyklyl- bzw. "heterozyklische Reste" sind Acridinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyll, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyll, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyll, Furazanyll, Imidazolidinyll, Imidazolinyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyll,

Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyrazolidinyl, Pyrazolinyl, 5 Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazol, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Aziridinyl, Azetininyl, Azepanyl, Azocanyl und Xanthenyl.

10

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

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 15 3- oder 4-Pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

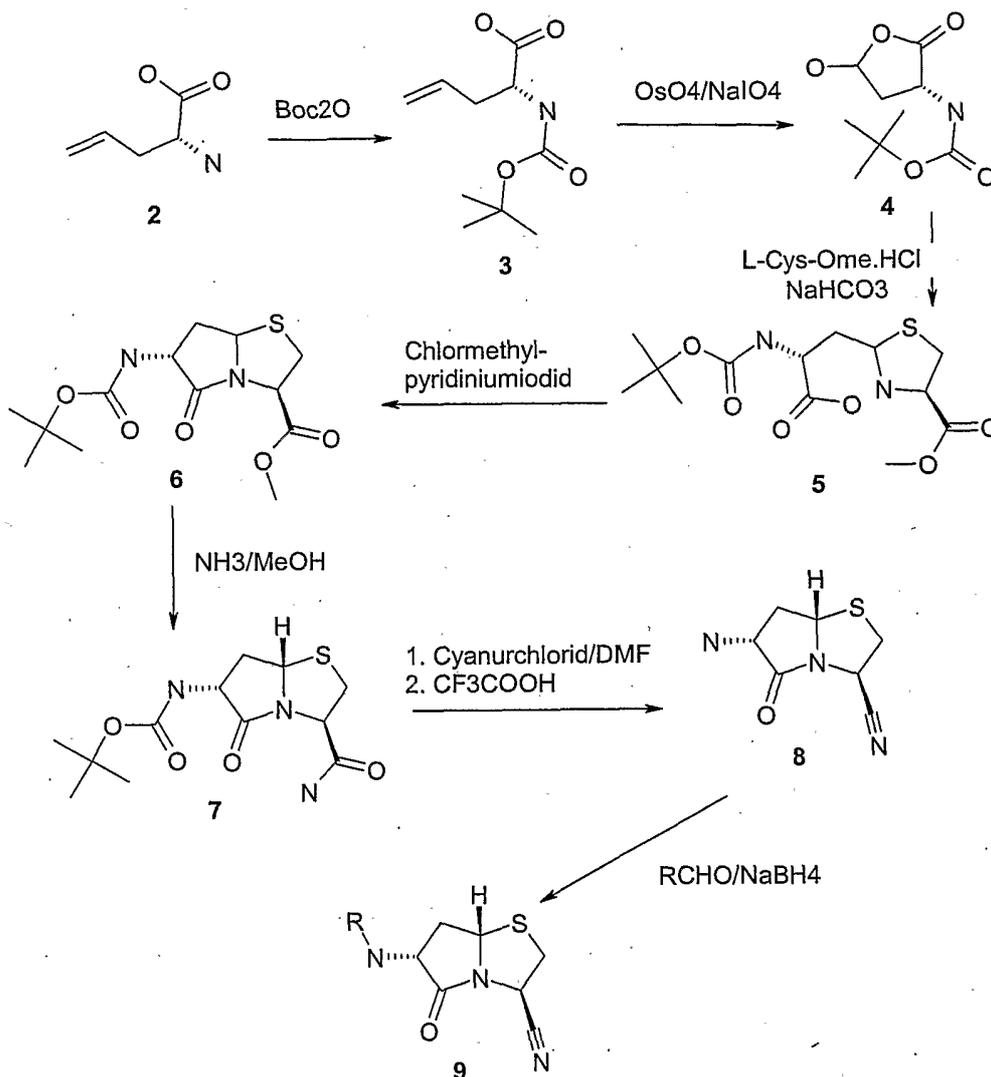
Die heterozyklischen Ringe bzw. Heterozyklische Reste können ein oder mehrfach mit 20 geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl, O-CO-(C₁-C₆)-Heterozyklyl; PO₃H₂, P(O)(OAlkyl)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-P(O)(OAlkyl)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(OAlkyl)₂, 25 SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterozyklyl, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, , SO₂-N((CH₂)_n-(Heterozyklyl))₂ wobei n = 0 – 6 sein kann 30 und der Arylrest oder heterozyklische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, NH-CO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, NH-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-Aryl, NH-CO-Heterozyklyl, NH-COO-Aryl, NH-
 COO-Heterozyklyl, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterozyklyl,
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
 5 CO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-COO-Aryl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-
 COO-Heterozyklyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Aryl,
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-NH-Heterozyklyl, 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)-Heterozyklyl,
 N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Aryl)₂, N[(C₁-C₆)-Alkyl]-CO-N(Heterozyklyl)₂, N(Aryl)-CO-(C₁-C₆)-
 10 Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-
 COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-Aryl, N(Aryl)-COO-Aryl,
 N(Heterozyklyl)-COO-Aryl, N(Aryl)-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-(C₁-
 C₆)-Alkyl, N(Aryl)-CO-NH-Aryl, N(Heterozyklyl)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-
 Alkyl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl,
 15 N(Heterozyklyl)-CO-N[(C₁-C₆)-Alkyl]-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterozyklyl)-CO-
 N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterozyklyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der
 Aryl- oder Heterozyklyl- Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃,
 NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-
 Alkyl)₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

20

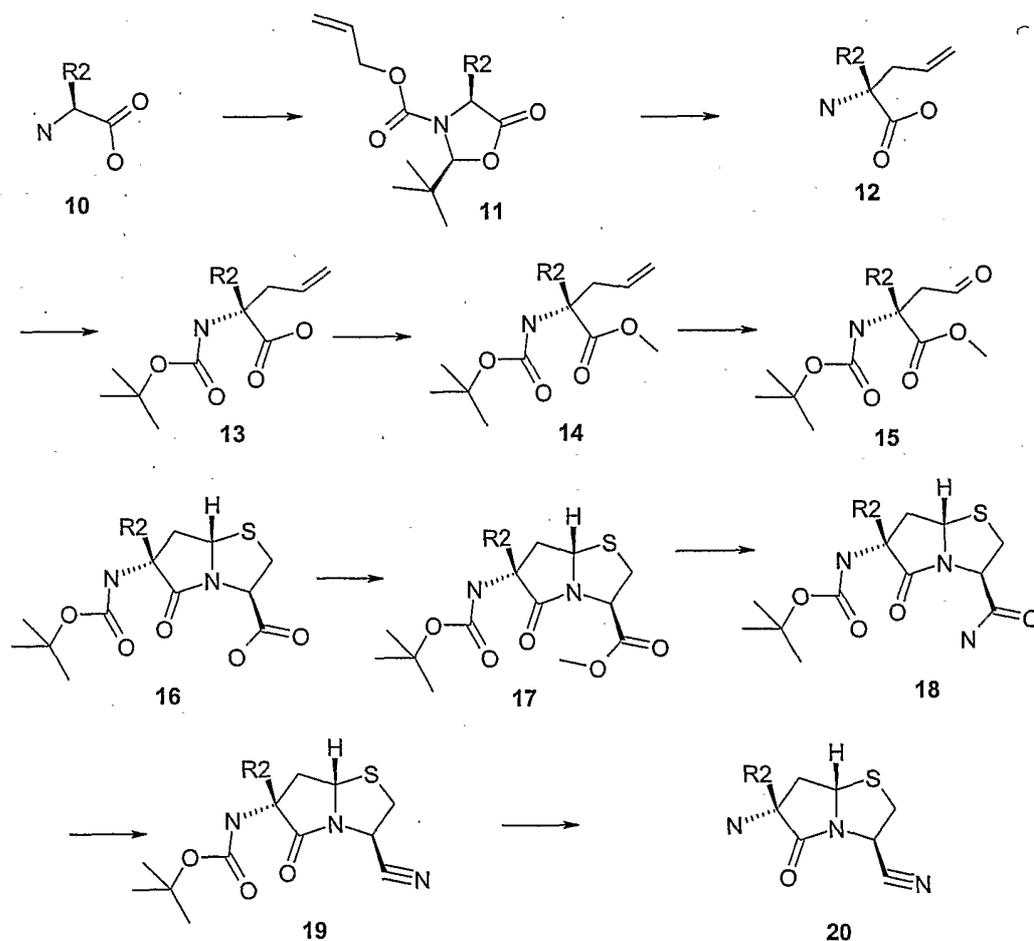
Die Verbindungen der Formel 1 lassen sich nach an sich bekannten Methoden herstellen. So
 kann man ausgehend vom kommerziell erhältlichen D-Allyl-Glycin **2** durch Schutz der
 Aminogruppe mit gängigen Schutzgruppen wie Boc zu **3**, Oxidation der Allylgruppe mit Ozon
 oder Osmiumtetroxid/Natriumperiodat zum zyklischen Aldehydderivat **4**, Reaktion mit
 25 Cysteinderivaten wie beispielsweise dem Methylester zu **5**, Zyklisierung mit gängigen, Säure
 aktivierenden, Reagentien wie DCC oder Chlormethylpyridinium-iodid, Ammonolyse des
 erhaltenen bicyklischen Thiazolidinesters **6** mit methanolischer Ammoniaklösung,
 Umwandlung des erhaltenen Amids **7** in das Nitril **8** und Derivatisierung des Amins nach
 gängigen Methoden wie Alkylierung mit Alkylhalogeniden oder der reduktiven Alkylierung mit
 30 Aldehyden oder Ketonen zu den Nitrilen **9**. Andererseits ist es möglich durch Einsatz von L-
 Allyl-glycin als kommerziell erhältliche Ausgangsverbindung stereoisomere Formen der
 Derivate **8** und **9** herzustellen. Die diastereoisomeren Gemische **5**, die bei der Zyklisierung mit

Cysteinderivaten nach gängigen Methoden erhalten werden, können nach bekannten Methoden wie beispielsweise durch Säulenchromatografie oder durch Umkristallisation aus einem geeigneten Lösemittel in die einzelnen Diastereomeren aufgetrennt werden. Die stereoisomeren Formen können aber auch auf einer späteren Stufe der Synthese nach gängigen Methoden 5 getrennt und gereinigt werden.



Eine weitere Methode zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 10 besteht in der an sich bekannten Umwandlung der kommerziell erhältlichen Säuren 10, in denen R_2 nicht Wasserstoff sein kann, zu den Oxazolidonen 11 durch Einwirkung von Pivalinaldehyd und Chlorameisensäureallylester. Aus 11 können dann durch Reaktion mit starken Basen wie

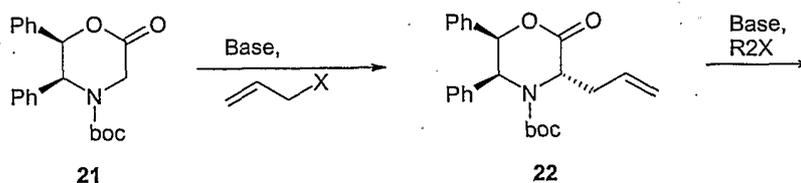
beispielsweise Kaliumbistrimethylsilylamid und Alkylierung mit Allylbromid mit nachfolgender Entfernung der Schutzgruppen und Ringöffnung unter geeigneten Bedingungen die Aminosäuren **12** hergestellt werden (Heterocycles 34 (5), 1992 903-906), aus denen nach Einführung von N-Schutzgruppen wie beispielsweise der BOC-Gruppe zu **13** und Veresterung zu **14** beispielsweise mit Diazomethan oder Trimethylsilyldiazomethan durch Oxidation mit Osmiumtetroxid und Natriumperodat die Aldehyde **15** erhältlich sind. Durch Erhitzen dieser Aldehyde mit L-Cystein in Pyridin können die bizyklischen Derivate **16** und aus ihnen nach bekannten Methoden durch Veresterung die Stoffe **17**, und durch Ammonolyse die Amide **18** erhalten werden. Umwandlung des Amids **18** zum Nitril **19** mit beispielweise 10 Trifluoressigsäureanhydrid oder Cyanurchlorid und Abspaltung der Schutzgruppe nach bekannten Verfahren führt zu den erfindungsgemäßen Stoffen **20**, die gegebenenfalls als Salze oder freie Basen isoliert werden können.



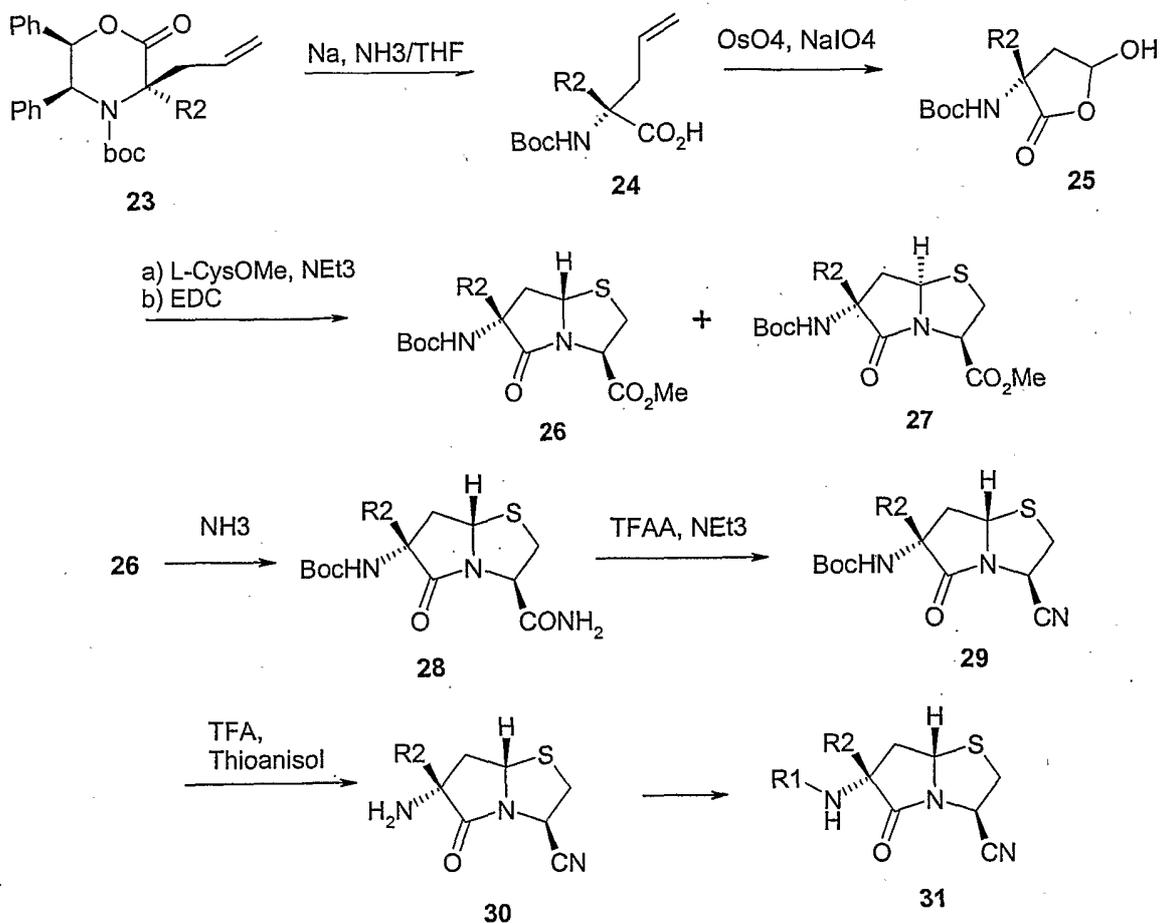
Eine weitere Möglichkeit zur Erzeugung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besteht darin, daß die kommerziell erhältliche Verbindung 21 durch Deprotonierung mit einer starken Base (z. B. Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs)) und Alkylierung mit einem Allylderivat (z. B. Allylbromid) in die Verbindung 22 überführt wird (Synlett 1992, 249-251). Anschließend wird wieder mit einer starken Base (z. B. Natriumhexamethyldisilazid (NaHMDS)) in Anwesenheit von 15-Krone-5) deprotoniert und dann mit einem Alkylierungsmittel R2X (X = Abgangsgruppe, z. B. Cl, Br, I, Mesyl, Tosyl, Triflat) zur Verbindung 23 umgesetzt. Spaltung mit Alkalimetallen (z. B. Natrium) in flüssigem Ammoniak ergibt Verbindung 24. Durch Oxidation mit Osmiumtetroxid/Natriumperiodat oder Ozon erhält man dann das zyklische Aldehydderivat 25. Daran schließt sich eine Umsetzung mit L-Cysteinderivaten (z. B. L-Cysteinmethylester Hydrochlorid) in Anwesenheit einer Base (z. B. Triethylamin oder Hünig Base) an, wobei ein Thiazolidinintermediat erhalten wird, welches in Anwesenheit eines Säureaktivierenden Reagenz wie zum Beispiel eines Carbodiimids (z. B. N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid Hydrochlorid) zu den beiden diastereomeren Thiazolididen 26 und 27 cyclisiert. Nach Trennung der Diastereomeren mit geeigneten Methoden wie durch Umkristallisation oder chromatografische Methoden wird Verbindung 26 mit Ammoniak in das Amid 28 überführt. Umsetzung zum Nitril 29 nach gängigen Methoden (z. B. Trifluoressigsäureanhydrid und Triethylamin, oder Cyanurchlorid) und Abspaltung der Boc-Gruppe unter sauren Bedingungen (z. B. Trifluoressigsäure in Anwesenheit von Thioanisol) ergibt die Verbindung 30, welche dann wie oben erwähnt zu den Stoffen 31 umgesetzt werden kann.

Diastereomere dieser Verbindungen können entsprechend ausgehend vom anderen Enantiomeren der Ausgangsverbindung 21 hergestellt werden oder durch weitere Umsetzung der Diastereomeren 27 zu den der Formel 30 und 31 analogen stereoisomeren Derivaten.

25



20

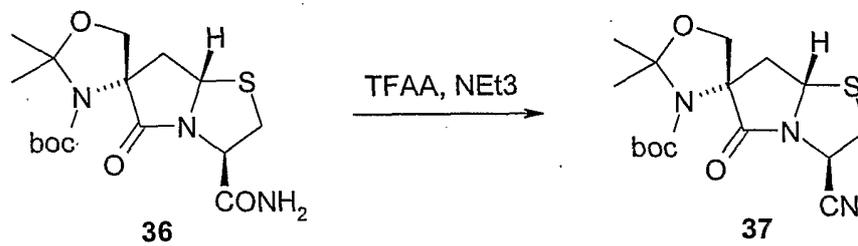
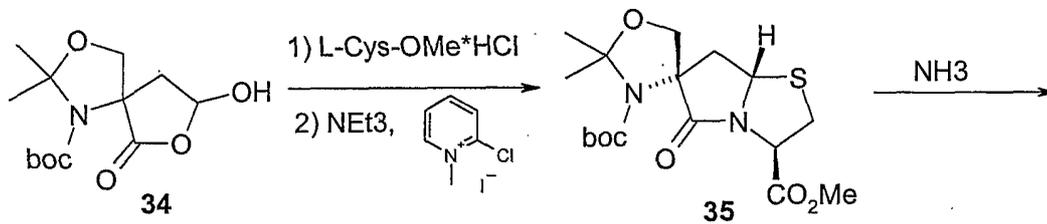
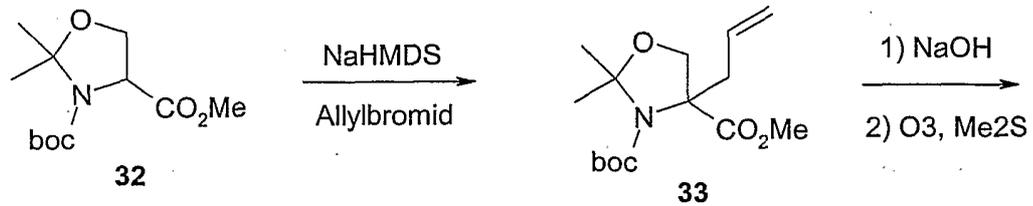


5

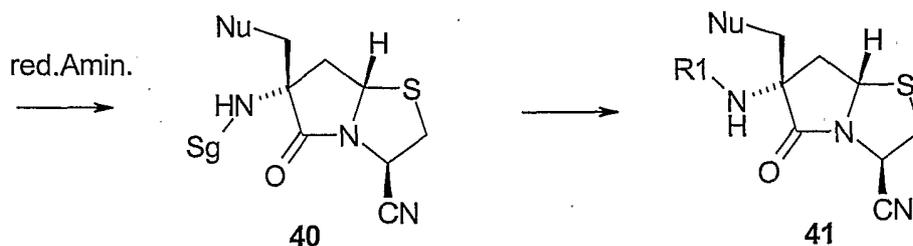
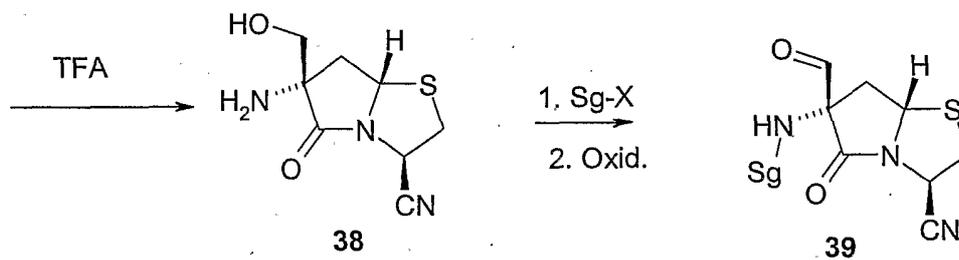
Eine weitere Herstellungsmethode der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel 1 startet ausgehend vom kommerziell erhältlichen Ester 32. Deprotonierung von 32 mit geeigneten Basen wie NaHMDS und Alkylierung mit Allylbromid ergibt 33, das durch Verseifung beispielsweise mit Natronlauge und durch Oxidation beispielsweise mit Ozon oder Osmiumtetroxid/Natriumperodat in das cyclische Aldehydderivat 34 überführt werden kann. Kondensation mit L-Cysteinmethylester-hydrochlorid zum Thiazolidin und anschließende Zyklisierung mit Säure aktivierenden Mitteln wie zum Beispiel 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid in Anwesenheit von Triethylamin ergibt das trizyklische Thiazolidid 35, das sich neben anderen Diastereomeren dieser Konstitution durch gängige Trennverfahren wie der Säulenchromatografie isolieren lässt. Mit Ammoniak wird dann in bekannter Weise das Amid 36 erhalten, welches mit Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von geeigneten Basen wie Triethylamin in das Nitril 37 überführt wird. Abspaltung der Schutzgruppen mit sauren Reagentien wie Trifluoressigsäure ergibt dann die Verbindung 38, welche nach Umwandlung in

den geschützten Aldehyd **39** (Sg = Schutzgruppe) durch reduktive Aminierung (Nu = Rest eines sekundären Amins) zu **40** und weiter wie oben erwähnt zu den Stoffen der Formel **41** umgesetzt werden kann.

5



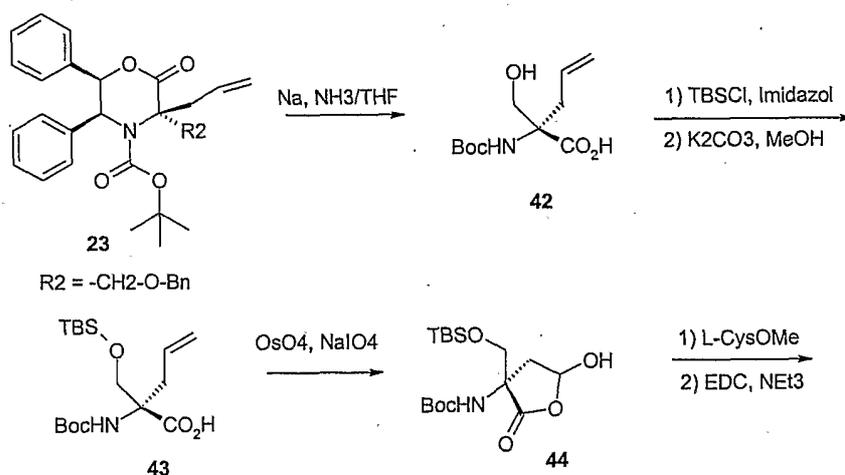
10



Eine weitere Möglichkeit Verbindungen der Formel **41** herzustellen, besteht darin, dass zunächst Verbindung **42** wie unten gezeigt durch metallische Reduktion aus **23** ($R_2 = \text{CH}_2\text{-OBn}$) erzeugt wird. Doppelte Schützung von Hydroxigruppe und Carbonsäure mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) und Imidazol, sowie anschließende Hydrolyse des Silylesters ergibt Verbindung **43**. Mittels Umsetzung mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat wird das cyclische Aldehydderivat **44** erhalten. Durch Kondensation mit Cysteinderivaten (z. B. L-Cysteinmethylester Hydrochlorid) und anschließender Cyclisierung mit Säure aktivierenden Mitteln wie z. B. 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimid Hydrochlorid (EDC) werden die diastereomeren Bicyclen **45** und **46** erhalten. Diese können mit gängigen Methoden, zum Beispiel chromatografisch, getrennt werden. Abspaltung der Silylgruppe von **45** nach gängigen Methoden (z. B. Tetrabutylammoniumfluorid in THF) ergibt **47**. Oxidation der Alkoholfunktion nach bekannten Verfahren (z. B. Dess-Martin-Periodinan) und reduktive Aminierung ($\text{Nu} =$

15 Rest eines primären oder sekundären Amins) erzeugt dann die Verbindungen **48**. Mit Ammoniak wird daraus das Amid hergestellt, welches mit Säure aktivierenden Reagentien (z. B. Trifluoressigsäureanhydrid in Gegenwart von Triethylamin) in das Nitril **49** überführt wird. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit sauren Reagentien (z. B. Trifluoressigsäure) ergibt dann die Verbindungen **41**.

20



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 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wengleich 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, Polvinylacetatphthalat, 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 Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können

durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdüner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, 5 mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und 10 Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen 15 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 er- 20 haltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine 25 Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger 30 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%.

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

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2003, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den
erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen
Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann
20 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.

25 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 97/26265, WO 99/03861, WO 01/04156, WO 00/34331, WO00/34332,
WO91/11457 und US 6,380,357 offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische
Wirkstoffe.

30 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise
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, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, oder Verbindungen wie in WO 02/50027 oder WO 04/007455 beschrieben, verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US00/11833, PCT/US00/11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

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

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

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

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

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

15

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

- 20 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.

25

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
30 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.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, 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.

10

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

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

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

20 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 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyloxy)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

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

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

30 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 Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination
5 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-
10 carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-
yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-
Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)),
Cannabinoid 1 Rezeptor Antagonisten (z.B. Rimonabant oder Verbindungen, wie in WO
02/28346 beschrieben), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-
15 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; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-
20 stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-
phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid
Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.
Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549),
5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111),
25 Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes
Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-
diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-
butylester (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.;
30 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 (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

5 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 Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blutdrucksenker, wie z.B. ein ACE-
10 Hemmer.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

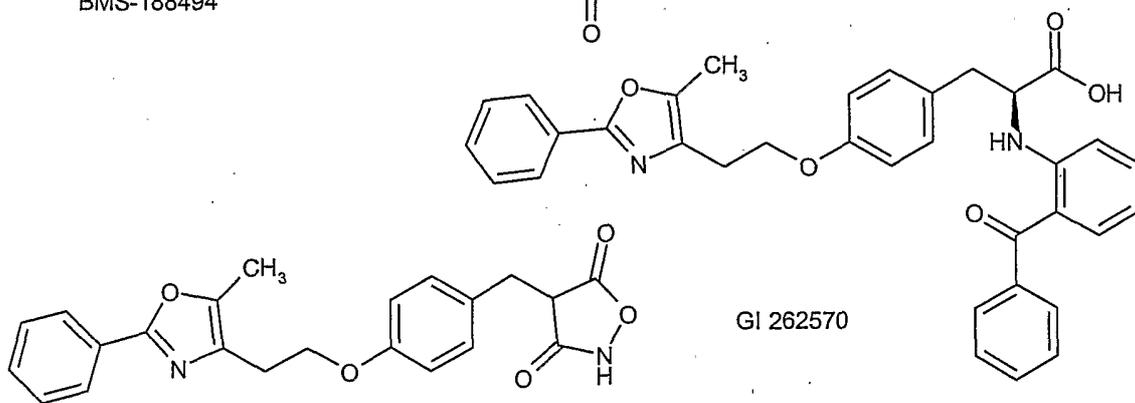
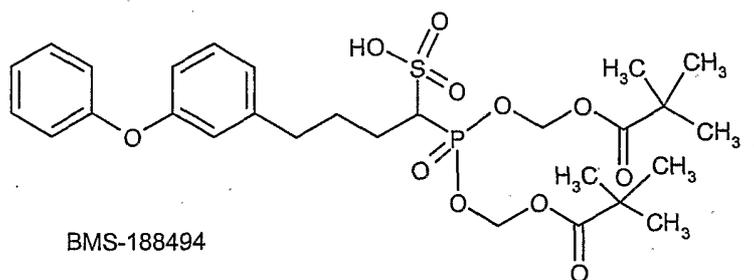
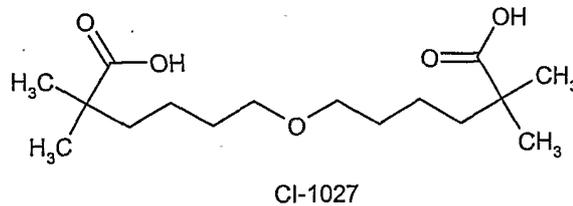
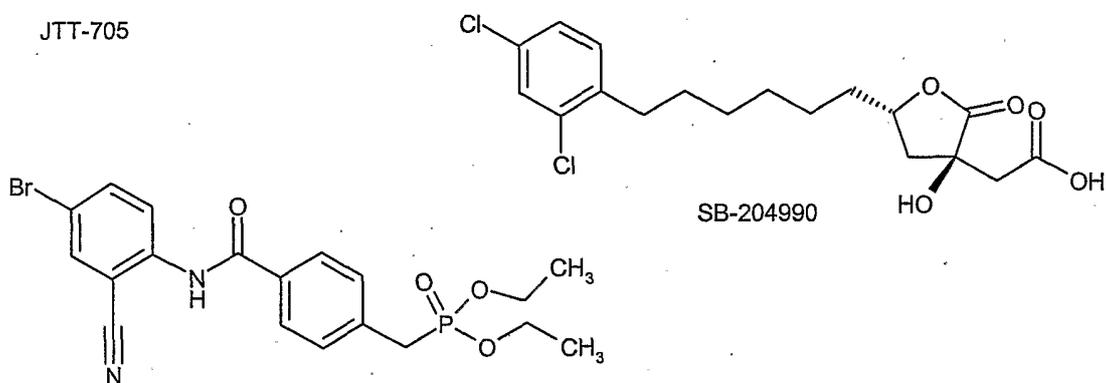
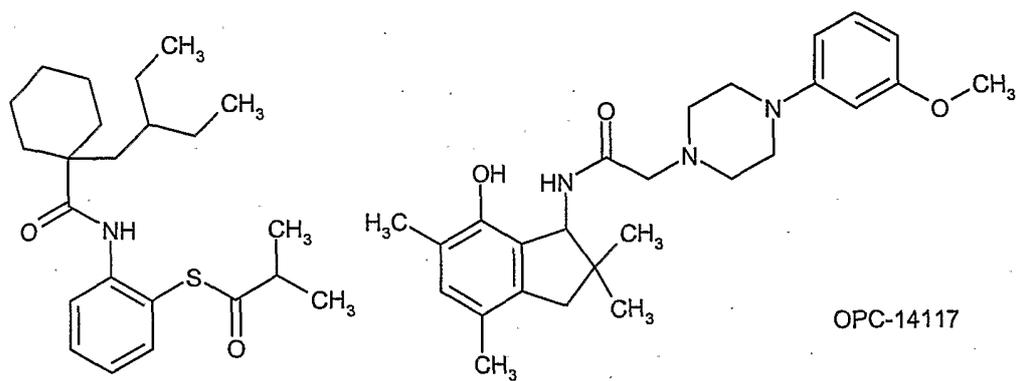
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

15

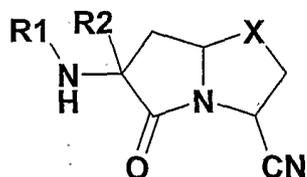
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Rimonabant.

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

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



Die nachfolgend in der Tabelle I aufgeführten theoretischen Beispiele dienen zur



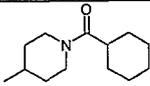
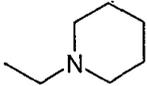
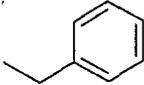
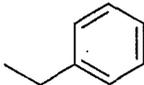
Erläuterung der Erfindung. Sie können analog zu den Ausführungsbeispielen hergestellt werden.

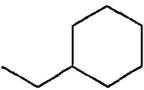
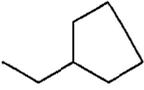
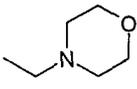
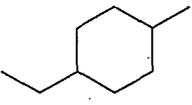
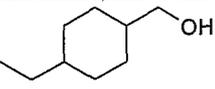
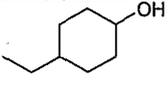
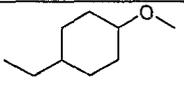
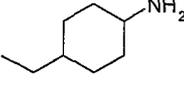
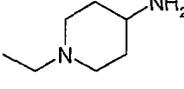
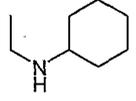
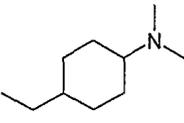
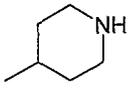
5

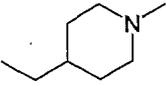
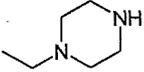
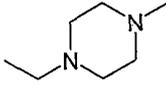
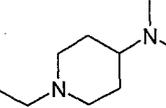
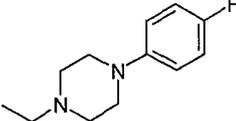
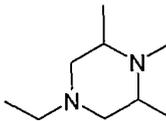
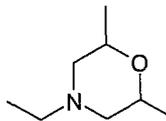
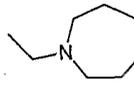
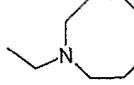
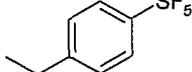
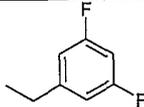
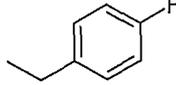
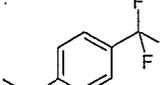
Formel I

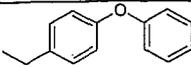
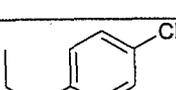
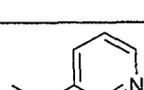
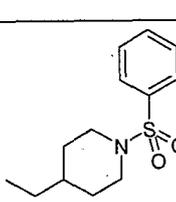
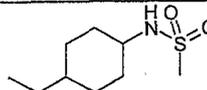
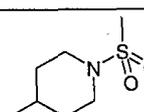
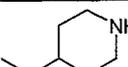
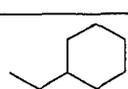
Tabelle I

	R1	R2	X
a	H	Me	S
b	H	i-Pr	S
c	H	Me	SO
d	H	Me	SO ₂
e	H	c-Hexyl	S
f	Me	H	S
g	i-Pr	H	S
h	i-Pr	H	SO
l	i-Pr	Me	S
j	1-Adamantyl	H	S
k	1-Hydroxi-adamant-3-yl	H	S
l	Ph	H	S
m	2-Pyridyl	H	S
n	-(CH ₂) ₂ -NH-2-pyridyl	H	S
o	1,1-Dimethyl-2-phenyl	H	S
p		H	S

q		H	S
r	Me	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$	S
s	Et		S
t	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	S
u	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$		S
v	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	S
w	2-Pyridyl	Me	S
x	2-Thienyl		S
y	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	S
aa	c-pentyl	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	S
ba	H	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$	S
ca	H	CH_3	S
da	H	CH_2-CH_3	S
ea	H	CH_2OH	S
fa	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	S
ga	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	S
ha	H	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	S
ia	H	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	S
ja	H	$\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	S
la	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	S
ma	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{Ph})$	S
na	H	$\text{CH}_2-\text{S}-\text{Ph}$	S
oa	H	$\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{Cl})$	S
pa	H	$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	S
qa	H	$\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	S

ra	H	$\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_2$	S
sa	H		S
ta	H		S
ua	H		S
va	H		S
wa	H		S
xa	H		S
ya	H		S
za	H		S
ab	H		S
bb	H		S
cb	H		S
db	H		S
eb	H		S
fb	H		SO

gb	H		S
hb	H		S
ib	H		S
jb	H		S
kb	H		S
lb	H		S
mb	H		S
nb	H		S
ob	H		S
pb	H		S
qb	H		S
rb	H		S
sb	H		S

tb	H		S
ub	H		S
vb	H		S
wb	H		S
xb	H		S
yb	H		S
zb	H		S
ac	H		S
bc	H		S
cc	H		S
cd	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	SO
ce	H		SO
cf	H		SO
cg	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	SO2

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 Inhibitoren und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie

10 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

Aktivitätstest

Messung der DPP-IV Aktivität:

Material:

25 DPP-IV aus Schweineniere (Sigma, München)

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

Testbedingungen:

30 DPP-IV (1 mU/ml, Endkonzentration)

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 min) durchgeführt und am Ende der Reaktion durch Zugabe von 20µl ZnCl₂ (1 M) gestoppt.

5 Der Umsatz von H-Ala-Pro-AFC wurde fluorimetrisch durch Messung der Emission bei 535nm nach Anregung bei 405 nm bestimmt. Im Falle der Zugabe von Inhibitoren wurde das zugegebene Puffervolumen so angepasst, dass ein Gesamtvolumen der Testmischung von 200µl eingehalten wurde.

10 IC₅₀ Werte für Inhibitoren wurden durch Variation der Inhibitorkonzentrationen bei der angegebenen Substratkonzentration von 15µM bestimmt. K_i und K_m Werte wurden durch entsprechende Variation von Substrat- und Inhibitorkonzentration wie beschrieben (Dixon, M. and Webb, E.C.(1979) Enzymes, third edition, pp. 47-206, Academic Press) ermittelt. Die Werte für K_m, IC₅₀ and K_i wurden mit einem kommerziell erhältlichen Software-Paket errechnet (Leatherbarrow, R.J. (1992) GraFit Version 3.0, Erithacus Software Ltd. Staines, 15 U.K.).

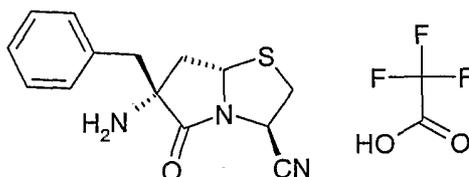
Die Messungen ergaben folgende Werte:

Ausführungsbeispiel Nr.	IC-50	Bemerkungen
1)	48 nM	Trifluoressigsäuresalz
2)	47 nM	Trifluoressigsäuresalz
6)	2 µM	Trifluoressigsäuresalz
7)	18 nM	Trifluoressigsäuresalz
8)	400 nM	Trifluoressigsäuresalz
9)	110 nM	Trifluoressigsäuresalz
10)	300 nM	Bistrifluoressigsäuresalz
11)	500 nM	Bistrifluoressigsäuresalz

Die Ausführungsbeispiele 1 bis 11 wurden wie folgt hergestellt:

1) (3R,6R,7aS)-6-Amino-6-benzyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitrile-trifluoracetat

5



1a) (2S,4S)-4-Benzyl-2-tert-butyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäureallylester

10 Die Mischung bestehend aus 5 g (S)-Phenylalanin und 30,5 ml 1 molarer Natronlauge wird 1 Stde bei RT gerührt und dann im Vakuum bei 60 °C zur Trockne eingedampft. Nach Zugabe von 50 ml Toluol wird erneut bei 40°C zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml n-Pentan suspendiert, mit 7,7 ml Trimethylacetaldehyd versetzt und 15 Stdn am Wasserabscheider unter Rückfluß im Ölbad gerührt. Die flüchtigen Anteile werden im

15 Vakuum bei 40°C entfernt, der Rückstand je zweimal mit 40 ml Toluol versetzt und im Vakuum zur Trockne einrotiert. Dann wird der Rückstand in 100 ml Methylenchlorid suspendiert, im Eisbad gerührt und mit 3,53 ml Allylchloroformat versetzt. Die Mischung wurde ohne Erneuerung des Eisbads bei allmählichem Erreichen der Raumtemperatur 4 Tage gerührt. Das Produktgemisch wurde zwischen 100 ml Methylenchlorid und 75 ml

20 gesättigter Kochsalzlösung verteilt, der unlösliche Feststoff durch Absaugen entfernt, die organische Phase 3 mal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (je 30 ml) und dann noch einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch (Kieselgel, LM:Heptan.Essigester = 45:5) gereinigt.

25 Ausbeute: 3,4 g; Fp.: Öl; M+H: 274

1b) (2S,4S)-4-Allyl-4-benzyl-2-tert-butyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäureallylester

3,16 g (2S,4S)-4-Benzyl-2-tert-butyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäureallylester in 20 ml Tetrahydrofuran werden unter Argon im Trockeneisbad auf -65°C abgekühlt und mit 20,9 ml einer 0,5 molaren Lösung von Kalium-bis-trimethylsilylamid in Toluol tropfenweise versetzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 0,861 ml Allylbromid zugetropft und die Mischung unter allmählichem Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurden 15 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt und das Produkt mit Essigester extrahiert. Nach dem Waschen der Essigesterlösung mit gesättigter Kochsalzlösung wurde im Vakuum eingedampft und das Produkt säulenchromatografisch gereinigt (Kieselgel, LM: Essigester:Heptan = 5:45).

10 Ausbeute: 2,0 g; Fp. Öl; M+H: 358

1c) (S)-2-Amino-2-benzyl-pent-4-en-carbonsäure

Die Mischung aus 2 g (2S,4S)-4-Allyl-4-benzyl-2-tert-butyl-5-oxo-oxazolidin-3-carbonsäureallylester, 60 ml Tetrahydrofuran, 4,88 ml Morpholin und 300 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium wird 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 6 ml Eisessig und 20 ml Wasser 30 Minuten gerührt. Nach dem Abziehen der flüchtigen Anteile im Vakuum bei 40°C wird das Produkt säulenchromatografisch (Kieselgel, LM: Methylenchlorid :

20 Methanol = 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 680 mg Fp.: $221,2^{\circ}\text{C}$ M+H: 206

1d) (S)-2-Benzyl-2-tert-butoxycarbonylamino-pent-4-en-carbonsäure

Zur Lösung von 450 mg (S)-2-Amino-2-benzyl-pent-4-en-carbonsäure in 8 ml Dioxan und 6 ml Wasser werden 2,2 ml 1N Natronlauge zugefügt und die Mischung anschließend mit 1,6 g Di-tert-Butyldicarbonat und 350 mg Pottasche versetzt und 7 Stunden bei 40°C gerührt. Dann wird das Dioxan bei Raumtemperatur im Vakuum abgezogen und die wässrige Phase mit 10 %iger Zitronensäure auf pH = 3-4 gestellt, und mit Essigester (10 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt und der ölige Rückstand roh für die weiteren Umsetzungen verwendet.

30 Ausbeute: 490 mg Fp.: Öl M+H: 306

1e) (S)-2-Benzyl-2-tert-butoxycarbonylamino-pent-4-en-carbonsäure-methylester

Die Lösung von 490 mg (S)-2-Benzyl-2-tert-butoxycarbonylamino-pent-4-en-carbonsäure
5 in 8 ml Methanol wird portionsweise bei Raumtemperatur unter Umrühren mit insgesamt 5
ml einer 2molaren Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt. nach
beendeter Umsetzung wird der Überschuß an Trimethylsilyldiazomethan durch Zutropfen
von Eisessig vernichtet und die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer bei 40 °C
abgezogen. Der Rückstand wird über eine Säule (Kieselgel, LM: Methylenchlorid :
10 Methanol = 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 410 mg Fp.: Öl M+H: 320

1f) (R)-2-Benzyl-2-tert-butoxycarbonylamino-4-oxo-buttersäure-methylester

15 Die Lösung von 410 mg (S)-2-Benzyl-2-tert-butoxycarbonylamino-pent-4-en-carbonsäure-
methylester in 15 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Wasser wird unter Stickstoff mit 1,1 ml
einer 2,5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in tert.Butanol und danach portionsweise mit
686 mg Natriumperiodat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die
flüchtigen Anteile werden im Vakuum entfernt und der ruckstand mit 26 ml 1N
20 Natriumbicarbonatlösung aufgenommen und das Produkt mit Diethylether extrahiert. Nach
dem Trocknen und Einengen verbleibt ein Öl.

Ausbeute: 400 mg Fp.: Öl M+H: 322

1g) (3R,6R,7aS)-6-Benzyl-6-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-
25 b]thiazol-3-carbonsäure

Die Mischung bestehend aus 400 mg (R)-2-Benzyl-2-tert-butoxycarbonylamino-4-oxo-
buttersäure-methylester, 5 ml Pyridin und 166 mg L-Cystein wird 4 Stunden unter rückfluß
erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum bei 50°C wird das Produkt durch
30 Säulenchromatografie (Kieselgel, LM: Methylenchlorid : Methanol : Eisessig = 90:10:1)
gereinigt.

Ausbeute: 375 mg Fp.: Öl M+H: 393

1h) (3R,6R,7aS)-6-Benzyl-6-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäuremethylester

5 Die Lösung von 250 mg (3R,6R,7aS)-6-Benzyl-6-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure in 8 ml Methanol wird portionsweise bei Raumtemperatur unter Umrühren mit insgesamt 1,5 ml einer 2molaren Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird der Überschuß an Trimethylsilyldiazomethan durch Zutropfen von Eisessig vernichtet und die
10 flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer bei 40 °C abgezogen. Der Rückstand wird über eine Säule (Kieselgel, LM: Essigester : nHeptan = 1 : 1,5) gereinigt.

Ausbeute: 250 mg Fp.: Öl M+H: 407

1i) (3R,6R,7aS)-6-Benzyl-6-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonamid
15

Die Mischung aus 170 mg (3R,6R,7aS)-6-Benzyl-6-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäuremethylester und 10 ml einer 7N NH₃-Lösung in Methanol wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die flüchtigen
20 Anteile werden im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit tert. Butylmethylether verrührt und der Feststoff abgesaugt und bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 130 mg Fp.: 76,5°C M+H: 392

1j) (3R,6R,7aS)-(6-Benzyl-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-
25 carbaminsäure-tert-butylester

100 mg (3R,6R,7aS)-6-Benzyl-6-tert-butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonamid werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 28,25 mg Cyanurchlorid bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach 2 Stunden wurden die
30 flüchtigen Anteile bei 40°C im Vakuum abgezogen und der Rückstand über eine Säule (Kieselgel, LM: Diisopropylether: Methylenchlorid = 100 : 10) gereinigt.

Ausbeute: 50 mg Fp.: Öl M+H: 374

1k) (3R,6R,7aS)-6-Amino-6-benzyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

5

Die Mischung bestehend aus 50 mg (3R,6R,7aS)-(6-Benzyl-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester, 0,1 ml Thioanisol und 1 ml Trifluoressigsäure wird 15 Minuten im Eisbad gerührt. Nach Erreichen der Raumtemperatur wurde im Vakuum bei 40 °C eingengt und der Rückstand mit Diisopropylether verrührt und das feste Produkt abgesaugt.

10

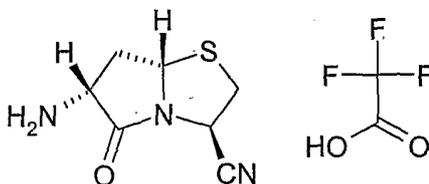
Ausbeute: 35 mg

Fp.: 209°C

M+H: 274

2) (3R,6R,7aS)-6-Amino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

15



2a) (R)-(5-Hydroxi-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-carbaminsäure-tert-butylester

20

Zur Mischung bestehend aus 5,3 g (R)-N-BOC-Allyl-glycin, 80 ml Tetrahydrofuran, 300 ml Wasser und 16 ml einer 2,5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in tert. Butanol werden portionsweise insgesamt 13,4 g Natriumperodat zugefügt. Nach dem Umrühren über Nacht bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 500 ml 1N Natriumbikarbonatlösung aufgenommen, mit 2 Portionen a 250 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit 2N Salzsäure auf pH = 2 gestellt und nochmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne im Vakuum bei Raumtemperatur eingengt.

25

Der Rückstand wurde mit nHeptan verrührt, der feste Anteil an Produkt abgesaugt und das Filtrat eingeeengt, wobei ein etwas verunreinigtes öliges Produkt erhalten wurde.

Ausbeute: 1,58 g Fp.: 112,4°C M+H: 218

Ausbeute: 1,2 g Fp.: Öl M+H: 218

5

2b) (2RS, 4R)-2-((R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-ethyl)-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester

Die Mischung von 2,7 g (R)-(5-Hydroxi-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-carbaminsäure-tert-butylester, 46 ml Ethanol und 46 ml Wasser wird mit Natriumbikarbonat auf pH = 5
10 eingestellt, mit 2,2 g L-Cysteinmethylester-hydrochlorid versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Lösemittel wurden im Vakuum bei 40°C abgezogen, die wässrige Phase hat einen pH von etwa 7 und wird mit Essigester ausgeschüttelt, diese organische Phase wird verworfen. Die restliche wässrige Lösung wird
15 durch Zugabe von Eisessig auf pH = 5 gestellt und das Produkt mit je 2 Portionen a 20 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,2 g Fp.: Harz M+H: 335

Aus der wässrigen Phase lassen sich weitere 2,4 g verunreinigtes Produkt durch Einengen
20 und Verrühren mit Methylenchlorid gewinnen.

2c) (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester und

2d) (3R, 6R, 7aR)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-
25 carbonsäure-methylester

Die Mischung bestehend aus 3,6 g (2RS, 4R)-2-((2R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-ethyl)-thiazolidin-4-carbonsäure-methylester, 62 ml Methylenchlorid, 3,3 g 2-Chlormethylpyridiniumiodid und 3,6 ml Triethylamin wird 2 Tage bei Raumtemperatur
30 stehen gelassen. Diese Mischung wird mit 50 ml 1N Zitronensäurelösung und anschließend mit 30 ml 1N Natriumbikarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im

Vakuum eingengt. Aus dem öligen Rückstand werden durch Säulenchromatografie (Kieselgel, LM: Essigester : nHeptan = 1 : 1) zwei Produkte erhalten.

(3R,6R,7aS)-Isomer, unpolare Verbindung 2c:

Ausbeute: 1080 mg Fp.: Harz M+H: 317

5 (3R,6R,7aR)-Isomer, polare Verbindung 2d:

Ausbeute: 820 mg Fp.: Harz M+H: 317

2e) (3R,6R,7aS)-(3-Carbamoyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-
carbaminsäure-tert-butylester

10

850 mg von (3R,6R,8S) 6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester (2c) wurden in 30 ml 7 N NH₃-Lösung in Methanol gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Einengen im Vakuum bei 40 °C wurde das Produkt durch Verrühren in tert-Butyl-methylether und

15 Absaugen gereinigt, und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 250 mg Fp.: 189,4°C M+H: 302

2f) (3R,6R,7aR)-(3-Carbamoyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-
carbaminsäure-tert-butylester

20

wurde analog zur Synthese von 2e) ausgehend von 540 mg (3R,6R,8R) 6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester (2d) erhalten.

Ausbeute: 250 mg Fp.: Harz M+H: 317

25

2g) (3R,6R,7aS)-(3-Cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-
tert-butylester

30 Die Lösung von 538 mg (3R,6R,7aS)-(3-Carbamoyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester in 35 ml Tetrahydrofuran wurde im Eisbad abgekühlt, mit 0,75 ml Triethylamin und 0,37 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt und

über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum bei 30 °C abgezogen und der ölige Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel, LM: Essigester : nHeptan = 1 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 320 mg

Fp.: 191,2°C

M+H: 284

5

2h) (3R, 6R, 7aR)-(3-Cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester

10 wurde analog zur Synthese von 2g) ausgehend von 238 mg (3R,6R,7aR)-(3-Carbamoyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester erhalten.

Ausbeute: 130 mg

Fp.: Öl

M+H: 284

15 2i) (3R,6R,7aS)-(6-Amino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

Die Lösung von 300 mg (3R,6R,7aS)-(3-Cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester in 10 ml Methylenchlorid wird im Eisbad gekühlt, mit 1,5 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden bei allmählichem Erreichen der Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum bei 40°C entfernt und der Rückstand mit Diisopropylether verrührt und der Feststoff abgesaugt.

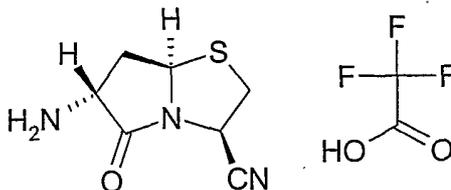
Ausbeute: 280 mg

Fp.: 180,3°C

M+H: 184

25

3) (3R, 6R, 7aR)-(6-Amino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat



wurde analog zur Synthese von 2i) ausgehend von 130 mg (3R, 6R, 7aR)-(3-Cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester erhalten.

Ausbeute: 105 mg

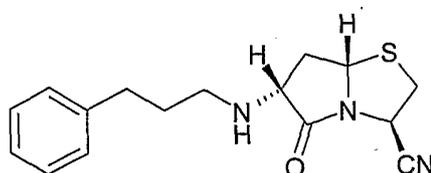
Fp.: 173,5°C

M+H: 184

5

4) (3R,6R,7aS)-5-Oxo-6-(3-phenyl-propylamino)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril

10



30 mg (3R,6R,7aS)-(6-Amino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat, 0,0132 ml 3-Phenyl-propionaldehyd und 0,115 ml Eisessig wurden in 1,5 ml Methylenechlorid 20 minuten auf 40°C erwärmt. Dann wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 8,3 mg Natriumacetat, 0,5 ml Dimethoxyethan und 27,8 mg Natriumtriacetoxiborhydrid zugefügt und über Nacht bei RT gerührt. Nach dem Einengen der Mischung wurde der Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel, LM: Essigester : nHeptan = 8:1) gereinigt.

20

Ausbeute: 13 mg

Fp.: Öl

M+H: 302

25

5) (3R,6R,7aS)-6-Benzylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

20 mg (3R,6R,7aS)-6-Amino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat wurden in 1 ml 1,2-Dichlorethan gelöst. Nacheinander gab man 2 µl Essigsäure, 7 µl Benzaldehyd und 29 mg Natriumtriacetoxiborhydrid zu. Man erwärmte für

2 h auf 45 °C. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt (Merck RP18, Acetonitril/Wasser (0,5 % Trifluoressigsäure), linearer Gradient (0->80 % Acetonitril)).

5 Ausbeute: 5 mg (3R,6R,(S)-6-Benzylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat
MS: 274 (M+H)

6) (3R,6R,7aS)-6-Cyclopentylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

10

20 mg (3R,6R,7aS)-6-Amino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat wurden in 1 ml 1,2-Dichlorethan gelöst. Nacheinander gab man 2 µl Essigsäure, 6 µl Cyclopentanon und 29 mg Natriumtriacetoxyborhydrid zu. Man erwärmte für 2 h auf 45 °C. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand

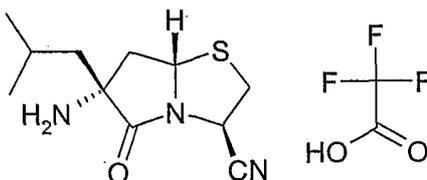
15 wurde durch präparative HPLC gereinigt (Merck RP18, Acetonitril/Wasser (0,5 % Trifluoressigsäure), linearer Gradient (0->80 % Acetonitril)).

Ausbeute: 15 mg 6-Cyclopentylamino-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat
MS: 252 (M+H)

20

7) (3R,6R,7aS)-6-Amino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

25



7a) (3S,5S,6R)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester

10 g (5S,6R)-2-Oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester wurden in 200 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Man tropfte 63 ml einer 0,5 M Lösung von KHMDS in Toluol zu, ließ 10 Min. nachrühren und tropfte dann 3,7 ml Allylbromid zu. Innerhalb von 3 h ließ man von -78°C auf -20°C erwärmen und beendete die Reaktion
5 dann durch Zugabe von 300 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung. Man gab 200 ml Essigester hinzu und trennte die Phasen, Die wäßrige Phase wurde 3 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Diisopropylether ausgerührt.

10 Ausbeute: 7,3 g (3S,5S,6R)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester
MS: 338 (M+H-tBu)

15 7b) (3R,5S,6R)-3-Allyl-3-isobutyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester

1 g (3R,5S,6R)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester wurde in 20 ml THF gelöst. Man gab 3 ml 15-Krone-5 hinzu und kühlte auf -78°C ab. Danach tropfte man 1,4 ml einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF zu. Man ließ 10 Min. rühren
20 und tropfte dann 300 μl Isobutyljodid zu. Innerhalb von 6 h ließ man auf 0°C erwärmen und beendete dann die Reaktion durch Zugabe von 50 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wäßr.Phase wurde 3 mal mit je 50 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit Heptan/Essigester 10:1 chromatografiert.
25 Ausbeute: 620 mg (3R,5S,6R)-3-Allyl-3-isobutyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester
MS: 394 (M+H-tBu)

30 7c) (R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-isobutyl-pent-4-ensäure

60 ml Ammoniak wurden bei -78°C einkondensiert. Anschließend wurden 624 mg Natrium in 2 Portionen im Abstand von 10 Min. zugegeben. Man ließ 20 Min. nachrühren. Dazu tropfte man bei -60°C eine Lösung von (3R,5S,6R)-3-Allyl-3-isobutyl-2-oxo-5,6-diphenylmorpholin-4-carbonsäure tert-butylester 1,22 g und 1,6 ml Ethanol in 20 ml THF. Man ließ

5 1,5 h bei -45°C rühren und beendete die Reaktion durch Zugabe von soviel festem Ammoniumchlorid, bis die blaue Farbe verschwindet. Danach lässt man das Ammoniak abdampfen und gibt zum Rückstand 50 ml Wasser. Das THF wird im Vakuum entfernt. Die wäßrige mit 1 N HCl auf pH 2 eingestellt und 3 mal mit je 60 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel werden

10 im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt. Ausbeute: 508 mg (R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-isobutyl-pent-4-ensäure
MS: 172 (M+H-Boc)

7d) (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-
15 b]thiazol-3-carbonsäure-methylester
und
7e) (3R,6R,7aR)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-
b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

20 500 mg (R)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-isobutyl-pent-4-ensäure wurden in 20 ml THF und 5 ml Wasser gelöst. Dazu tropfte man eine Lösung von 24 mg Osmiumtetroxid in 2 ml THF, ließ 5 Min. nachrühren und gab dann 985 mg Natriumperodat hinzu. Man ließ 3 h rühren und filtrierte dann über Kieselgur. Der Filterkuchen wurde 2 mal mit je 10 ml THF gewaschen. Das THF wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 60 ml

25 Essigester und 30 ml Wasser verteilt. Der pH-Wert wurde mit 1 N HCl Lösung auf 2 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßr. Phase 2 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit 5 % Methanol in Dichlormethan chromatographiert. Dabei wurden 410 mg des zyklischen

30 Aldehydderivats erhalten, die in 10 ml Dichlormethan gelöst wurden. Unter Rühren gab man 230 μl Triethylamin und 258 mg L-Cysteinmethylester-hydrochlorid hinzu. Man ließ 2,5 h bei Raumtemperatur rühren und gab dann 317 mg 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-

ethyl-carbodiimid-hydrochlorid zu. Nach 14 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit 80 ml Dichlormethan verdünnt und 2 mal mit je 80 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Die Diastereomeren Verbindungen (3R,6R,7aS)-6-tert-

5 Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester und 3R,6R,7R-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester wurden chromatografisch an Kieselgel getrennt.

Ausbeute: 75 mg 7d) (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-

10 hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

MS: 373 (M+H)

und

304 mg 7e) (3R,6R,7aR)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

15 MS: 373 (M+H)

7f) (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäureamid

20 71 mg (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester wurden in 10 ml Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst und auf 0°C gekühlt. Man ließ langsam auf Raumtemperatur kommen und 14 h rühren. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Umsetzung eingesetzt.

25 MS: 302 (M+H-tBu)

7g) (3R,6R,7aS)-(3-Cyano-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester

30 Das Rohprodukt aus 2e wurde in 5 ml THF gelöst. Dazu gab man 63 µl Triethylamin und 29 µl Trifluoressigsäureanhydrid. Man ließ 3 h bei Raumtemperatur rühren und verteilte dann zwischen 60 ml Wasser und 60 ml Essigester. Die wäßr.Phase wurde 2 mal mit je 50

ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

5 Ausbeute: 57 mg (3R,6R,7aS)-(3-Cyano-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester
MS: 284 (M+H-tBu)

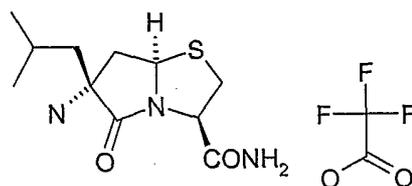
7h) (3R,6R,7aS)-6-Amino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

10

53 mg (3R,6R,7aS)-(3-Cyano-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-carbaminsäure-tert-butylester wurden bei 0°C für 30 Min. mit 3 ml Trifluoressigsäure und 600 μ l Thioanisol umgesetzt. Danach wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Diethylether verrührt, abgesaugt und getrocknet.

15 Ausbeute: 39 mg (3R,6R,7aS)-6-Amino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat
MS: 240 (M+H)

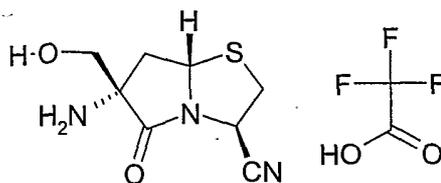
20 7i) (3R,6R,7aR)-6-Amino-6-isobutyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat



wurde analog den Beispielen 7f), 7g) und 7h) ausgehend vom Diastereomeren 7e) erhalten.
MS: 240 (M+H)

25

8) (3R,6S,7aS)-6-Amino-6-hydroxymethyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat



8a) 4-Allyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-tert-butylester-4-methylester

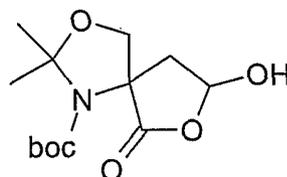
5 10 g 2,2-Dimethyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-tert-butylester-4-methylester wurden in 270 ml THF gelöst. Man kühlte auf -78°C und tropfte dann 100 ml einer 0,5 M Lösung von KHMDS in Toluol zu. Nach Rühren für 30 Min. bei -78°C wurden 5.4 ml Allylbromid zugetropft. Man ließ langsam auf Raumtemperatur kommen und 14 h rühren. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 400 ml gesättigter Ammoniumchlorid

10 Lösung beendet. Das THF wurde im Vakuum entfernt und die wäßr. Phase 3 mal mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden 1 mal mit 300 ml gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

15 Ausbeute: 5,58 g 4-Allyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-tert-butylester 4-methyl ester

MS: 322 ($\text{M}+\text{Na}$)

20 8b) 8-Hydroxi-2,2-dimethyl-6-oxo-3,7-dioxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-1-carbonsäure-tert-butylester

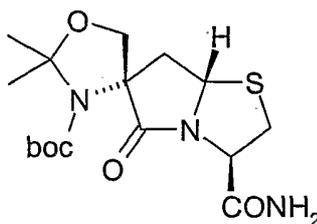


25 1.7 g 4-Allyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-3-tert-butylester-4-methylester wurden in 20 ml Methanol gelöst und dazu 8 ml 1 N NaOH gegeben. Man erhitzte für 3 h

auf 60°C ließ abkühlen und entfernte das Methanol im Vakuum. Der pH-Wert der wäßr. Phase wurde mit 1 N HCl auf 2 eingestellt und es wurde 3 mal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organische Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 80 ml Dichlormethan und 10 ml Methanol aufgenommen. Man kühlte auf -78°C und leitete so lange Ozon durch die Lösung, bis diese eine leicht blaue Farbe annahm. Danach wurde Argon durchgeleitet, bis die blaue Farbe vollständig verschwunden war. Man gab 3 ml Dimethylsulfid zu und ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Danach wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde direkt in der nächsten Umsetzung eingesetzt.

10

8c) Acetonid von (3R,6S,7aS)-6-(tert. butyloxycarbonylamino)-6-hydroximethyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäureamid



Das Rohprodukt aus 8b wurde in 40 ml Ethanol gelöst. Man kühlte auf 0°C und gab unter Argon 500 mg Natriumhydrogencarbonat in 5 ml Wasser sowie 1 g L-Cysteinmethylester Hydrochlorid zu. Der pH-Wert der Lösung wurde mit 1% Natriumhydrogencarbonat Lösung in Wasser auf 6,5 eingestellt. Man ließ langsam auf Raumtemperatur kommen und 14 h rühren. Danach engt man das Volumen auf etwa die Hälfte im Vakuum ein. Der pH-Wert wurde mit 1 N HCl auf 6 eingestellt und die wäßr. Phase mit 70 ml Essigester extrahiert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die vereinigten organische Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Danach wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 400 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen und 1,7 g 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid sowie 1,9 ml Triethylamin zugegeben. Man erwärmte für 4 h auf 50°C. Danach wird 1 mal mit 150 ml 1 N HCl und 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel werden im Vakuum und der Rückstand in 60 ml Ammoniak gesättigtem Methanol

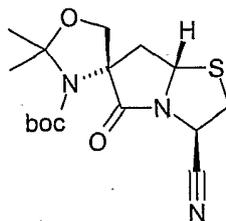
aufgenommen. Man ließ 18 h rühren, entfernte die Lösungsmittel im Vakuum und chromatografierte den Rückstand an Kieselgel.

Ausbeute: 230 mg der Verbindung obiger Formel

MS: 316 (M+H-tBu)

5

8d) Acetonid von (3R,6S,7aS)-6-(tert.-butyloxycarbonylamino)-6-hydroximethyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril



10 200 mg der Verbindung 8c wurden in 5 ml THF gelöst. Man gab nacheinander 188 μ l Triethylamin und 114 μ l Trifluoressigsäureanhydrid zu. Danach ließ man 6 h bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wurde zwischen 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und 60 ml Essigester verteilt. Die wäßr. Phase wurde 2

15 mal mit je 30 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 90 mg des Acetonids obiger Formel

MS: 240

20 8e) (3R,6S,7aS)-6-Amino-6-hydroximethyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-trifluoracetat

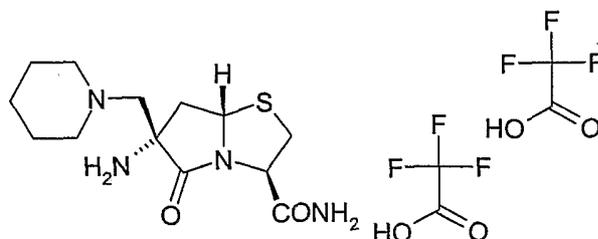
5 mg der Verbindung 8d wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Man gab 300 μ l TFA zu und ließ 4 h bei 0°C rühren. Danach wurden die Lösungsmittel im

25 Vakuum entfernt und der Rückstand aus Diethylether ausgerührt.

Ausbeute: 5 mg

MS: 214 (M+H)

9) (3R,6S,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-piperidin-1-yl-methyl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat



5

9a) (3S,5S,6R)-3-Allyl-3-benzyloxymethyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester

10 5,7 g 3S,5S,6R-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester wurden in 150 ml THF gelöst. Man gab 8,6 ml 15-Krone-5 hinzu und kühlte auf -78°C ab. Danach tropfte man 8 ml einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF zu. Man ließ 10 Min. rühren und tropfte dann 6,7 ml Benzyloxymethylchlorid zu. Innerhalb von 6 h ließ man auf 0°C erwärmen und beendete dann die Reaktion durch Zugabe von 200 ml gesättigter

15 Ammoniumchlorid-Lösung. Die wäbr. Phase wurde 3 mal mit je 150 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand über Kieselgel mit Heptan/Essigester 10:1 chromatografiert.

20 Ausbeute: 620 mg (3S,5S,6R)-3-Allyl-3-benzyloxymethyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester
MS: 458 (M+H-tBu)

9b) (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroximethyl-pent-4-ensäure

25 450 ml Ammoniak wurden bei -78°C einkondensiert. Man gab 4,4 g Natrium in 4 Portionen im Abstand von je 10 Min. zu und ließ 20 Min nachrühren. Dazu tropfte man bei -60°C eine Lösung von 9,8 g (3S,5S,6R)-3-Allyl-3-benzyloxymethyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester und 11,2 ml Ethanol in 150 ml THF. Man ließ 1,5

h bei -45°C rühren und beendete die Reaktion durch Zugabe von soviel festem Ammoniumchlorid, bis die blaue Farbe verschwand. Danach ließ man das Ammoniak abdampfen und gab zum Rückstand 400 ml Wasser. Das THF wurde im Vakuum entfernt. Die wäßr. wurde mit 1 N HCl auf pH 2 eingestellt und 3 mal mit je 200 ml Essigester
5 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 2,6 g (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroximethyl-pent-4-ensäure
MS: 146 (M+H-Boc)

10

9c) (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pent-4-ensäure

15

1,3 g (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-hydroximethyl-pent-4-ensäure wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst. Dazu gab man 1,44 g Imidazol und 1,7 g tert-Butyl-dimethyl-silylchlorid. Man ließ 14 h bei Raumtemperatur rühren und verteilte dann zwischen 150 ml Wasser und 200 ml Diethylether. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organische Phasen mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 20 ml THF und 60 ml Methanol
20 aufgenommen. Man gab 11 ml einer 1 M Kaliumcarbonat Lösung hinzu und ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren. Danach wurden 150 ml einer gesättigten Natriumchlorid Lösung zugegeben und der pH-Wert der Lösung mit 1 M HCl Lösung auf 2 eingestellt. Die wäßr. Phase wurde 3 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organische Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und
25 das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Umsetzung eingesetzt.

Ausbeute: 1.8 g (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-pent-4-ensäure

MS: 260 (M+H-Boc)

30

9d) (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-(tert-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester
und

9e) (3R,6S,7aR)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

3,7 g (S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-pent-4-
5 ensäure wurden in 1220 ml THF und 30 ml Wasser gelöst. Dazu wurden 131 mg
Osmiumtetroxid gegeben und man ließ 5 Min. nachrühren. Dann wurden 5,5 g
Natriumperiodat zugegeben. Man ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren und filtrierte dann
über Kieselgur. Der Filterkuchen wurde 2 mal mit je 30 ml THF gewaschen. Danach wurde
das THF im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 150 ml Diethylether und 100 ml
10 gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung verteilt. Die wäßr. Phase wurde mit 1 N HCl
auf pH 1 eingestellt und 3 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten
organische Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum
entfernt und der Rückstand in 40 ml Ethanol aufgenommen. Man kühlte auf -20°C und gab
unter Argon 864 mg Natriumhydrogencarbonat in 40 ml Wasser gelöst hinzu. Danach
15 wurden 1,77 g L-Cysteinmethylester Hydrochlorid zugegeben und der pH-Wert der Lösung
mit 1%-iger Natriumhydrogencarbonat Lösung auf 6,5 eingestellt. Man ließ 14 h bei
Raumtemperatur rühren. Anschließend wurde Lösung im Vakuum auf das halbe Volumen
eingeengt. Der pH-Wert wurde mit 1 N HCl auf 6 eingestellt und die Lösung mit 100 ml
Essigester extrahiert. Das Einstellen des pH-Werts auf 6 und die Extraktion mit Essigester
20 wurde 3 mal wiederholt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄
getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 200 ml
THF aufgenommen. Man gab 3,2 ml Triethylamin und 2,9 g 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-
ethylcarbodiimid Hydrochlorid zu. Danach wurde für 1 h bei Raumtemperatur und 3 h bei
50°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen
25 100 ml 1 N HCl und 100 ml Essigester verteilt. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 50 ml
Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit MgSO₄ getrocknet. Die
Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatografisch an
Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 340 mg 9d) (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-(tert-butyl-dimethyl-
30 silanyloxymethyl)-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester MS:
405 (M+H-tBu)
und

1,1 g 9e) (3R,6S,7aR)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester
MS: 405 (M+H-tBu)

5

9f) (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-hydroximethyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

10

337 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester wurden in 10 ml THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man tropfte eine 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid hinzu und ließ innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur kommen. Danach verteilte man zwischen 120 ml gesättigter Ammoniumchlorid Lösung und 120 ml Essigester. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 40 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1mal mit 80 ml gesättigter Natriumchlorid Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

15

Ausbeute: 180 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-hydroximethyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

20

MS: 291 (M+H-tBu)

9g) (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-piperidin-1-yl-methyl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

25

170 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-6-hydroximethyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man gab 400 µl Pyridin und 230 mg Dess-Martin-Periodinan hinzu. Danach ließ man 2 h bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wurde zwischen 20 ml 0,5 M HCl und 20 ml Dichlormethan verteilt. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 5 ml 1,2-Dichlorethan aufgenommen. Man gab nacheinander 49 µl Piperidin, 15 µl Essigsäure und 209 mg

30

Natriumtriacetoxyborhydrid hinzu. Danach ließ man 14 h bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wurde zwischen 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung und 20 ml Dichlormethan verteilt. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 30 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-piperidin-1-yl-methyl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

MS: 414 (M+H)

10 9h) (3R,6S,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-(piperidin-1-yl-methyl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat

30 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-(piperidin-1-yl-methyl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester wurden bei 0°C in 30 ml

15 Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst. Innerhalb von 4 h ließ man auf Raumtemperatur kommen und entfernte dann die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 5 ml THF aufgenommen und nacheinander 40 µl Triethylamin sowie 20 µl

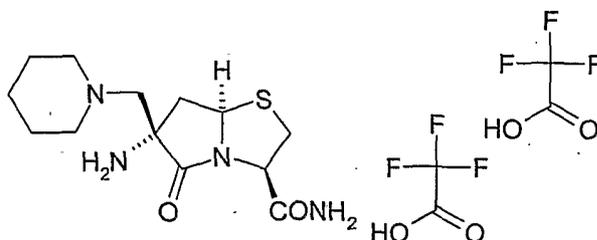
Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Man ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren gab dann weitere 40 µl Triethylamin sowie 20 µl Trifluoressigsäureanhydrid zu. Nach Rühren für 2 h wurde zwischen 60 ml 0,5 M HCl und 60 ml Essigester verteilt. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1 mal mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 1 ml Trifluoressigsäure und 200 µl Thioanisol aufgenommen und für 20 Min. bei

25 Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser 100:10:1:1 chromatografiert.

Ausbeute: 31 mg (3R,6S,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-piperidin-1-yl-methyl-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat.

30 MS: 281 (M+H)

9i) (3R,6S,7aR)-6-Amino-5-oxo-6-(piperidin-1-yl-methyl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat

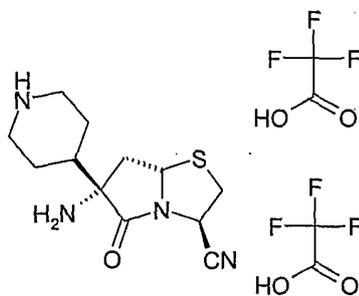


5

wurde analog zu den Beispielen 9f), 9g) und 9h) ausgehend vom Diastereomeren 9e) hergestellt.

MS: 281 (M+H)

10) (3R,6S,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-(piperidin-4-yl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat



15

10a) 4-Hydroxi-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

6,9 g 4-Hydroxi-piperidin wurden in 150 ml THF gelöst. Dazu wurden nacheinander 19,4 g 2-(Trimethylsilyl)-ethyl-4-nitrophenyl-carbonat und 11,9 ml N,N-Diisopropyl-ethyl-amin gegeben. Man ließ 1 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte dann das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 400 ml Essigester aufgenommen und 1 mal mit 200 ml 0.5 N HCl sowie 2 mal mit je 200 ml 1 N NaOH gewaschen. Die organische Phase wurde

20

mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatografisch an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 15,4 g 4-Hydroxi-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester
MS: 218 (M+H-C₂H₄)

5

10b) 4-Iod-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

12,5 g 4-Hydroxi-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester wurden in 136 ml Dichlormethan und 264 ml Tetrachlormethan gelöst. Man kühlte auf 0°C ab und gab dann
10 nacheinander 16 g Triphenylphosphin, 4,2 g Imidazol und 15,8 g Iod hinzu. Man ließ langsam auf Raumtemperatur kommen und 14 h nachrühren. Danach wurden zu der Lösung 300 ml einer gesättigten Natriumthiosulfat Lösung gegeben. Man ließ rühren bis die Mischung farblos war. Dann wurde die wäßr. Phase 2 mal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 mal mit 200 ml einer gesättigten
15 Natriumthiosulfat Lösung und 1 mal mit 200 ml einer gesättigten Natriumchlorid Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 8 g 4-Iod-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester
MS: 328 (M+H-C₂H₄)

20

10c) (3R,5R,6S)-2-Oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester

25 4 g (5S,6R)-2-Oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester wurden in 50 ml THF gelöst. Man gab 9 ml 15-Krone-5 hinzu und kühlte auf -78°C ab. Danach tropfte man 6,8 ml einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF zu. Man ließ 10 Min. rühren und tropfte dann 8 g 4-Iod-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester zu. Innerhalb von 6 h ließ man auf 0°C erwärmen und beendete dann die Reaktion durch Zugabe von 200 ml
30 gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wäßr. Phase wurde 3 mal mit je 150 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄

getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 1,82 g (3R,5R,6S)-2-Oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester

5 MS: 497 (M+H-C₂H₄-tBu)

10d) (3S,5R,6S)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-morpholin-4-carbonsäure tert-butylester

10 1,8 g (3R,5R,6S)-2-Oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester wurden in 20 ml THF gelöst. Man gab 2,5 ml 15-Krone-5 hinzu und kühlte auf -78°C ab. Danach tropfte man 1,9 ml einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF zu. Man ließ 10 Min. rühren und tropfte dann 805 µl Allylbromid zu. Innerhalb von 6 h ließ man auf 0°C erwärmen und beendete dann die Reaktion durch

15 Zugabe von 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wäßr. Phase wurde 3 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 916 mg (3S,5R,6S)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester

20 MS: 593 (M+H-C₂H₄)

10e) 4-((S)-1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methoxycarbonyl-but-3-enyl)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilylanyl-ethylester

25

50 ml Ammoniak wurden bei -78°C einkondensiert. Man gab 340 mg Natrium in 2 Portionen im Abstand von je 10 Min. zu und ließ 20 Min nachrühren. Dazu tropfte man bei -60°C eine Lösung von 916 mg (3S,5R,6S)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-morpholine-4-carbonsäure tert-butylester und 866 µl Ethanol in 50 ml THF. Man ließ 1,5 h bei -45°C rühren und beendete die

30 Reaktion durch Zugabe von soviel festem Ammoniumchlorid, bis die blaue Farbe

verschwand. Danach ließ man das Ammoniak abdampfen und gab zum Rückstand 150 ml Wasser. Das THF wurde im Vakuum entfernt. Die wässrige Lösung wurde mit 1 N HCl auf pH 2 eingestellt und 3 mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 4 % Methanol in Dichlormethan über Kieselgel filtriert. Das So erhaltene Produkt wurde in 5 ml Methanol aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Dazu wurden 5 mal im Abstand von je 1,5 Stunden 0,5 ml einer 2 N Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan gegeben. Danach tropfte man 2 ml Essigsäure hinzu und ließ 1 h bei Raumtemperatur nachrühren. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 233 mg 4-((S)-1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methoxycarbonyl-but-3-enyl)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilylanyl-ethylester
MS: 373 (M+H-C₂H₄-tBu)

15 10f) (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure

230 mg 4-((S)-1-tert-Butoxycarbonylamino-1-methoxycarbonyl-but-3-enyl)-piperidine-1-carbonsäure 2-trimethylsilylanyl-ethylester wurden in 25 ml THF und 5 ml Wasser gelöst.

20 Unter Argon gab man dazu 157 µl einer 4%-igen Lösung von Osmiumtetroxid in Wasser und 269 mg Natriumperiodat. Man ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren und filtrierte dann über Kieselgur. Der Filterkuchen wurde 2 mal mit je 10 ml THF gewaschen. Das THF wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 20 ml Essigester und 10 ml einer gesättigten Natriumchlorid Lösung verteilt. Die wäbr. Phase wurde 2 mal mit je 10 ml
25 Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 15 ml Pyridin aufgenommen. Man gab 61 mg L-Cystein zu und erhitzte 24 h auf 100°C. Danach wurde das Pyridin im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.
Ausbeute: 230 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-
30 trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure
MS: 446 (M+H-C₂H₄-tBu)

10g) (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

223 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure wurden in 10 ml Methanol und 10 ml Diethylether gelöst und auf 0°C gekühlt. Man tropfte 2 mal im Abstand von 1,5 h je 400 µl einer 1 N Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan zu. Danach ließ man 2 h nachrühren und tropfte dann 1 ml Essigsäure zu. Nach 1 h wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

Ausbeute: 153 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

MS: 460 (M+H-C₂H₄-tBu)

10h) 4-((3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

153 mg (3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-yl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester wurden bei 0°C in 30 ml Ammoniak gesättigtem Methanol gelöst. Innerhalb von 4 h ließ man auf Raumtemperatur kommen und entfernte dann die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 5 ml THF aufgenommen und nacheinander 100 µl Triethylamin sowie 60 µl Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Man ließ 2 h bei Raumtemperatur rühren. Danach wurde zwischen 60 ml 0,5 M HCl und 60 ml Essigester verteilt. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 1 mal mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung

gewaschen. Nach Trocknen mit $MgSO_4$ wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 108 mg 4-((3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-ethylester

5 MS: 427 (M+H-C₂H₄-tBu)

10i) (3R,6S,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-piperidin-4-yl-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat

10 12 mg 4-((3R,6S,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl)-piperidin-1-carbonsäure 2-trimethylsilanyl-ethylester

wurden bei 0°C für 40 Min. in einer Mischung aus 1 ml Trifluoressigsäure und 200 μ l

Thioanisol gerührt. Die Trifluoressigsäure wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 6 ml Wasser und 10 ml Essigester verteilt. Die wäbr. Phase wurde 3 mal mit je 5

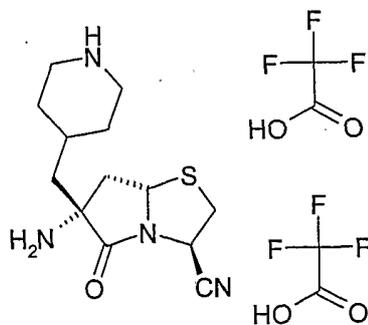
15 ml Essigester gewaschen. Danach wurde das Wasser im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diethylether verrührt.

Ausbeute: 7 mg (3R,6S,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-piperidin-4-yl-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat

MS: 267 (M+H)

20

11) (3R,6R,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-(piperidin-4-yl-methyl)-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat



25

11a) 4-Hydroximethyl-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

10,5 g 4-Piperidinyl-methanol wurden in 170 ml THF gelöst. Dazu wurden nacheinander
25,8 g 2-(Trimethylsilyl)-ethyl-4-nitrophenyl-carbonat und 15,9 ml N,N-Diisopropyl-ethyl-
5 amin gegeben. Man ließ 1 h bei Raumtemperatur rühren und entfernte dann das
Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde in 400 ml Essigester aufgenommen und 1
mal mit 300 ml 0.5 N HCl sowie 2 mal mit je 250 ml 1 N NaOH gewaschen. Die organische
Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der
Rückstand chromatografisch an Kieselgel gereinigt.

10 Ausbeute: 19,9 g 4-Hydroximethyl-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester
MS: 232 (M+H-C₂H₄)

11b) 4-Bromomethyl-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

15 19,9 g 4-Hydroximethyl-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester
wurden in 600 ml THF gelöst. Man kühlte auf 0°C ab und gab dann 50,7 g
Tetrabrommethan. Danach wurden 42.1 g Triphenylphosphin in 4 Portionen im Abstand
von je 20 Min. zugegeben. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und 14 h nachrühren.
Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an
20 Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 22,2 g 4-Bromomethyl-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester
MS: 294 (M+H-C₂H₄)

25 11c) (3S,5S,6R)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-
piperidin-4-ylmethyl]-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester

4,9 g (3S,5S,6R)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester wurden
in 100 ml THF gelöst. Man gab 14,9 ml 15-Krone-5 hinzu und kühlte auf -78°C ab. Danach
30 tropfte man 6,8 ml einer 2 M Lösung von NaHMDS in THF zu. Man ließ 10 Min. rühren und
tropfte dann 8 g 4-Bromomethyl-piperidine-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester zu.
Innerhalb von 6 h ließ man auf 0°C erwärmen und beendete dann die Reaktion durch Zugabe

von 500 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wäßr. Phase wurde 3 mal mit je 400 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

5 Ausbeute: 2,76 g (3S,5S,6R)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-(piperidin-4-ylmethyl)]-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester
MS: 551 (M+H-C₂H₄)

10 11d) (S)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-pent-4-en-yl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

110 ml Ammoniak wurden bei $-78^\circ C$ einkondensiert. Man gab 1 g Natrium in 3 Portionen im Abstand von je 10 Min. zu und ließ 20 Min nachrühren. Dazu tropfte man bei $-60^\circ C$ eine
15 Lösung von 2,76 g (3S,5S,6R)-3-Allyl-2-oxo-5,6-diphenyl-3-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-morpholin-4-carbonsäure-tert-butylester und 2,6 ml Ethanol in 50 ml THF. Man ließ 1,5 h bei $-45^\circ C$ rühren und beendete die Reaktion durch Zugabe von soviel festem Ammoniumchlorid, bis die blaue Farbe verschwand. Danach ließ man das Ammoniak abdampfen und gab zum Rückstand 300 ml Wasser. Das THF wurde
20 im Vakuum entfernt. Die wässrige Lösung wurde mit 1 N HCl auf pH 2 eingestellt und 3 mal mit je 200 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 1,3 g (S)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-pent-4-enyl)-piperidin-1-
25 carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester
MS: 373 (M+H-C₂H₄-tBu)

11e) (S)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-pent-4-enyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

30 1,1 g (S)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-pent-4-enyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester wurden in 33 ml Methanol gelöst und auf $0^\circ C$ gekühlt. Man tropfte 2,3 ml einer 2 N Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan zu.

Innerhalb von 3 h ließ man auf Raumtemperatur kommen und tropfte dann weitere 2,3 ml der Trimethylsilyldiazomethan Lösung zu. Man ließ 1 h nachrühren und beendete dann die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Essigsäure. Anschließend ließ man 30 Min. nachrühren, entfernt die Lösungsmittel im Vakuum und chromatografierte den Rückstand an Kieselgel.

5 Ausbeute: 755 mg (S)-(-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-pent-4-enyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilyl-ethylester

MS: 387 (M+H-C₂H₄-tBu)

11f) (R)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-4-oxo-butyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilyl-ethylester

750 mg (S)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-pent-4-enyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilyl-ethylester wurden in 30 ml THF gelöst. Man gab 852 mg Natriumperodat und 10 ml Wasser hinzu. Danach ließ man 3 h bei Raumtemperatur rühren und 15 filtrierte über Kieselgur. Der Filterkuchen wurde 2 mal mit je 10 ml THF gewaschen. Das THF wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 30 ml Wasser und 30 ml Essigester verteilt. Der pH-Wert der wäßr. Phase wurde mit 1 N HCl Lösung auf 2 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wäßr. Phase 2 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum 20 entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 530 mg (R)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-4-oxo-butyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilyl-ethylester

MS: 389 (M+H-C₂H₄-tBu)

25 11g) (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure

520 mg (R)-4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-4-oxo-butyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilyl-ethylester wurden in 25 ml Pyridin gelöst. Man gab 134 mg 30 L-Cystein hinzu und erhitzte 36 h auf 100°C. Danach wurde das Pyridin im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen 50 ml Essigester und 50 ml 0,5 N HCl verteilt. Die wäßr. Phase wurde 2 mal mit je 20 ml Essigester extrahiert und die vereinigten organischen

Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde an Kieselgel chromatografiert.

Ausbeute: 500 mg (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure

5

MS. 460 (M+H-C₂H₄-tBu)

11h) (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure methylester

10

497 mg (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure wurden in 8 ml Methanol und 8 ml Diethylether gelöst und auf 0°C gekühlt. Man tropfte

15

914 µl einer 1 N Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan zu. Danach ließ man 1 h nachrühren und tropfte dann 1 ml Essigsäure zu. Nach 1 h wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatografie an Kieselgel gereinigt.

20

Ausbeute: 345 mg (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester

MS: 474 (M+H-C₂H₄-tBu)

11i) 4-((3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-carbamoyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilylanyl-ethylester

25

340 mg (3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-5-oxo-6-[1-(2-trimethylsilylanyl-ethoxycarbonyl)-piperidin-4-ylmethyl]-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonsäure-methylester wurden bei 0°C in 35 ml einer mit Ammoniak gesättigtem Methanollösung gelöst. Innerhalb von 4 h ließ man auf Raumtemperatur kommen und entfernte dann die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Umsetzung eingesetzt.

30

Ausbeute: 300 mg 4-((3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-carbamoyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

MS: 300 (M+H-C₂H₄-tBu)

5

11j) 4-((3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester

295 mg 4-((3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-carbamoyl-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester wurden in 20 ml THF gelöst. Dazu tropfte man nacheinander 166 µl Triethylamin und 91 µl Trifluoressigsäureanhydrid. Man ließ 1 h rühren und gab dann noch einmal die gleichen Mengen Triethylamin und Trifluoressigsäureanhydrid hinzu. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde zwischen 150 ml Essigester und 150 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatografiert.

15

Ausbeute: 254 mg 4-((3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-ylmethyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester
MS: 441 (M+H-C₂H₄-tBu)

20

11h) (3R,6R,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-piperidin-4-yl-methyl-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat

14 mg 4-((3R,6R,7aS)-6-tert-Butoxycarbonylamino-3-cyano-5-oxo-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-6-yl-methyl)-piperidin-1-carbonsäure-2-trimethylsilanyl-ethylester wurden bei 0°C für 40 Min. in einer Mischung aus 1 ml Trifluoressigsäure und 200 µl Thioanisol gerührt. Die Trifluoressigsäure wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Diethylether verrührt.

25

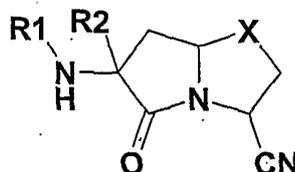
Ausbeute: 10 mg (3R,6R,7aS)-6-Amino-5-oxo-6-piperidin-4-yl-methyl-hexahydro-pyrrolo[2,1-b]thiazol-3-carbonitril-bistrifluoracetat

30

MS: 281 (M+H)

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



5

Formel I

worin bedeuten

- 10 R1 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-SOR₃, Alkylen-SO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-O-P(O)(OR₃)₂, SR₃, SOR₃, SO₂NR₃R₄, SO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder Heterozyklyl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- 20
- 25 R2 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, COR₃, COOR₃, CONR₃R₄, CN, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein-oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, SF₅, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, OP(O)(OR₃)₂, NR₃R₄,

NR3CONR3R4, COR3, OCOR3, OCOOR3, COOR3, CONR3R4, OCONR3R4,
 (C₁-C₆)-Alkylen-OR3, (C₁-C₆)-Alkylen-NR3R4, (C₁-C₆)-Alkylen-NR3SO₂R4,
 (C₁-C₆)-Alkylen-SR3, Alkylen-S(O)R3, Alkylen-S(O)₂R3, Alkylen-
 S(O)₂NR3R4, (C₁-C₆)-Alkylen-COR3, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR3, (C₁-C₆)-
 5 Alkylen-CONR3R4, SR3, SOR3, SO₂R3, SO₂NR3R4, NR3SO₂R4, (C₁-C₆)-
 Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-
 Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder Heterozyklyl;

R3, R4 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-
 10 Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR5R6, CONR5R6, (C₁-C₆)-Alkylen-
 COOR5, COOR5, COR5, (C₁-C₆)-Alkylen-COR5, (C₁-C₆)-Alkylen-OR5, (C₁-
 C₆)-Alkylen-NR5R6, (C₁-C₆)-Alkylen-SR5, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R5, (C₁-C₆)-
 Alkylen-S(O)₂R5, S(O)R5, S(O)₂R5, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-
 C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;

15

R5, R6 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-
 C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl;

X

S, SO, SO₂;

20

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

R1 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-
 C₁₀)-Aryl, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Aryl- Reste
 ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃,
 30 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR3, NR3R4, COR3, CO₂R3,
 CONR3R4, (C₁-C₆)-Alkylen-OR3, (C₁-C₆)-Alkylen-NR3R4, (C₁-C₆)-Alkylen-
 SR3, Alkylen-SOR3, Alkylen-SO₂R3, (C₁-C₆)-Alkylen-COR3, (C₁-C₆)-Alkylen-

- 5 CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-O-P(O)(OR₃)₂, SR₃,
 SOR₃, SO₂NR₃R₄, SO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-
 Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl oder
 (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-
 Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder
 mehrfach substituiert sein kann;
- 10 R₂ H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₆-
 C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, CN, wobei die Alkyl-,
 Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein-oder
 15 mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, SF₅, OH, (C₁-
 C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, OR₃, OP(O)(OR₃)₂, NR₃R₄,
 NR₃CONR₃R₄, COR₃, OCOR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, OCONR₃R₄, (C₁-C₆)-
 Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-
 Alkylen-SR₃, Alkylen-SOR₃, Alkylen-SO₂R₃, Alkylen-SO₂NR₃R₄, (C₁-C₆)-
 Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, SR₃,
 20 SOR₃, SO₂R₃, SO₂NR₃R₄, NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl,
 (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-
 Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-
 Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃,
 CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder Heterozyklyl, das mit
 F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃,
 CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- 25 R₃, R₄ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-
 Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₅, (C₁-
 C₆)-Alkylen-COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₅R₆, (C₁-C₆)-
 Alkylen-SR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SOR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SO₂R₅, (C₁-C₄)-Alkylen-
 (C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;

R5, R6 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Heterozyklyl;

5 X S;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

R1 H;

15 R2 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, CN, wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- und Heterozyklyl Reste ein-oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, SH, SF₅, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, OP(O)(OR₃)₂,
 20 NR₃R₄, NR₃CONR₃R₄, COR₃, OCOR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, OCONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-SOR₃, Alkylen-SO₂R₃, Alkylen-S(O)₂NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, SR₃, SOR₃, SO₂R₃, SO₂NR₃R₄, NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-
 25 Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder Heterozyklyl, das mit
 30 F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R3, R4 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₅, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SOR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-SO₂R₅, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;

R5, R6 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Heterozyklyl;

X S;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

20 R1 H;

R2 H, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, ein Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Thiomorpholino- oder Homopiperazino-Rest; wobei die Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Thiomorpholino-, Homopiperazino- und Aryl-Reste ein- oder mehrfach substituiert sein können mit F, Cl, Br, CN, SF₅, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₂-C₆)-Alkenyl, OR₃, NR₃R₄, NR₃CONR₃R₄, COR₃, OCOR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄, OCONR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₃SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₃, Alkylen-S(O)R₃, Alkylen-S(O)₂R₃, Alkylen-S(O)₂NR₃R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CO₂R₃, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₃R₄, SR₃, SOR₃, SO₂R₃, SO₂NR₃R₄,

NR3SO₂R₄, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₁-C₆)-Alkylen-Heterozyklyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, das mit F, Cl, Br, I, CN, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann, oder Heterozyklyl, das mit F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, -CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, OR₃, NR₃R₄, COR₃, CO₂R₃, CONR₃R₄ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₃, R₄ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, -CF₃, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-CONR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-COOR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-COR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-OR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-NR₅R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-SR₅, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)R₅, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)₂R₅, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl oder (C₁-C₄)-Alkylen-Heterozyklyl;

R₅, R₆ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₆-C₁₀)-Aryl, Heterozyklyl, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₀)-Heterozyklyl;

X S;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

25

R₁ H;

30

R₂ (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkylen-Phenyl, ein Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Morpholino-, Piperazino-, Thiomorpholino- oder Homopiperazino-Rest;

X S;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

5 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

10

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

15 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitory, Lipoprotein(a) antagonist, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende

20 Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, Cannabinoid 1 Rezeptor Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-
25 Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, , Cannabinoid 1
Rezeptor Antagonisten , RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

30 9. Verwendung der Verbindungen einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
- 10
13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der
15 Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/007767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D513/04 A61K31/415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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, 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 99/31507 A (SCOTT WILLIAM LEONARD ; LILLY CO ELI (US); CWI CYNTHIA LYNN (US)) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application Seite 7, Verbindungen der Formel (4) -----	1-14
A	AICHER, THOMAS D.: J. MED. CHEM., vol. 41, 1998, pages 4556-4566, XP002306475 Verbindungen 40-43 auf Seite 4558, Table 1 -----	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2004

Date of mailing of the international search report

10/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP2004/007767

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9931507	A	24-06-1999	AU	1910299 A	05-07-1999
			WO	9931507 A1	24-06-1999

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D513/04 A61K31/415

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/31507 A (SCOTT WILLIAM LEONARD ; LILLY CO ELI (US); CWI CYNTHIA LYNN (US)) 24. Juni 1999 (1999-06-24) in der Anmeldung erwähnt Seite 7, Verbindungen der Formel (4)	1-14
A	AICHER, THOMAS D.: J. MED. CHEM., Bd. 41, 1998, Seiten 4556-4566, XP002306475 Verbindungen 40-43 auf Seite 4558, Table 1	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. November 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/12/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wolf, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

100/EP2004/007767

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9931507 A	24-06-1999	AU 1910299 A WO 9931507 A1	05-07-1999 24-06-1999
<hr/>			