



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT.
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-79789

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO Derivados de hexahidropirazino [1,2-a] pirimidina-4,7-diona sustituidos, método para producirlos y su uso como medicamentos.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D // A61K31/519
A61P3/04

71. SOLICITANTE Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

74. APODERADO Luis Patino Leyva

22. BOGOTÁ, D. C., 11 de agosto de 2005

(SS)

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

13-09-05

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH**

Dirección: Brünigstrasse 50,
65929 Frankfurt, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Frankfurt, Alemania
Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**

Dirección Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308

Teléfono: 6161948

Fax: 6163976

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.930.616 TP 2698

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **FLOHR Stefanie**

Dirección: St. Galler Ring 142,

Nacionalidad o Domicilio: CH-4054 Basel, Suiza

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/000769

Fecha Enero 29 de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/072076 A1

Fecha August 26 de 2004

⑤ **Título (54)** DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRAZINO[1,2-A]PIRIMIDINA-4,7-DIONA SUSTITUIDOS, METODO PARA PRODUCIRLOS Y SU USO COMO MEDICAMENTOS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 487/04 A61K31/519 ; A61P3/04

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania
Alemania

(32) Fecha

Febrero 13, 2003
Octubre 24, 2003

(31) Numero de Solicitud

103 05 885.0
103 49 672.6

⑨ **Comprobante de pago** No. **05-59,715**

Fecha **Agosto 9 de 2005**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

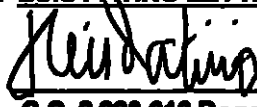
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA: 

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
STENGELIN Siegfried	Sachsenring 27,	65817 Eppstein, Alemania
GOSSEL Matthias	Im Lorsbachtal 17a,	65719 Hofheim, Alemania
KLABUNDE Thomas	Richard-Biringer-Weg 11,	65929 Frankfurt, Alemania

ver folio 774

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia formulario PCT/IB/306 sobre el registro de un cambio.

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 95879789 00000000 Folios: 158
Fecha (AMD): 2005-08-11 16:52:58
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 59,715
FECHA : AGOSTO 9 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLNAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240191	09/08/2005	2,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Titular: Aventis Pharma Deutschland GmbH
Ref. 57279

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

HOLLMANN RESTREPO

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from, obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fines as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi)
- Prokurist -

Signature(s)
Firma(s)

To (nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recibir de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y marcas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) facito(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, costas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren convenientes, en guarda de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro que el presente poder es válido y bueno todo cuanto los apoderados, en su nombre (nuestro beneficio).

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main

el 11 de Febrero

de 2000

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;

and that said company exists and is organized in

D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

Frankfurt am Main

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascripto Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

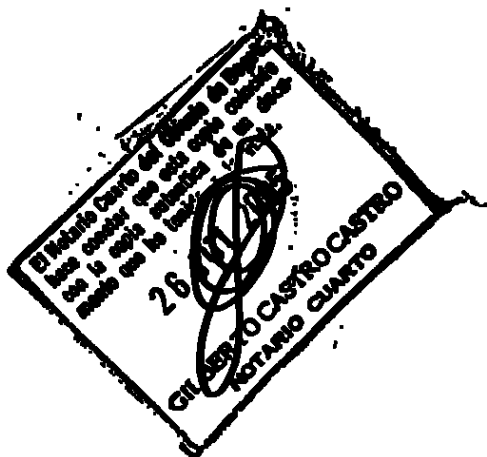
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor.
mir anerkannten Unterschriften
der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accor-
ding to the Authorization
of June 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an other authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

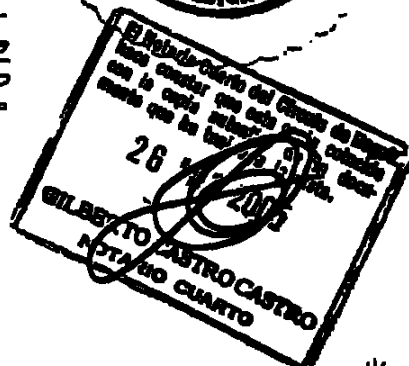
Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
Notar

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40
=====


Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Anton Brühl
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

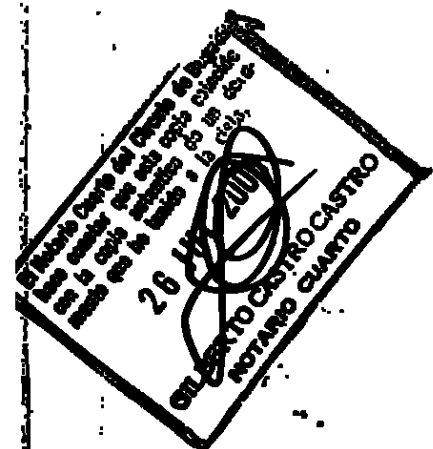
Frankfurt am Main, den 17. 2. 00

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5983050 * Fax: 49-69-5982080

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

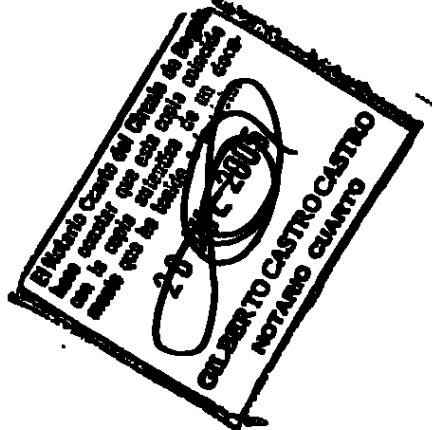
Arvela
137357
Pedro Juan

LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESACREDITADO
CAS FALSIFICACIONES INDICADAS

NO SE CONOCE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21 AYO 20

Molina
JEFE DE LEGALIZACIONES
ESTADO DE GUAYAMA D.C.



8

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

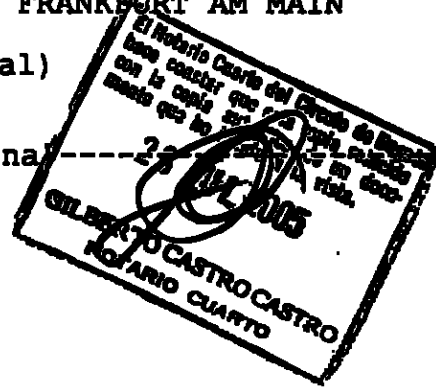
y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----



Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos DM 20,--

Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos DM 20,--

16% Impuesto sobre el Valor Agregado DM 6,40

Total DM 46,40

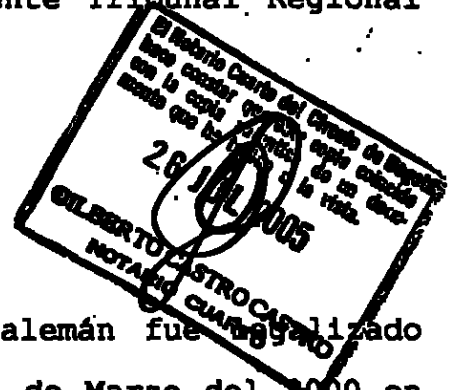
DR: HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de Marzo del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 8438 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 23 10:49

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

100017
100029

11/12/00
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPAÑADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

El Notario Cuarto del Circuito de Bogotá
ha verificado que este copia sujeta
con la copia original y la copia
fotocopiada que se adjunta.
10-01-2000
GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO

10
10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

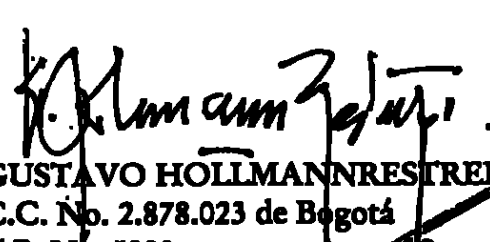
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

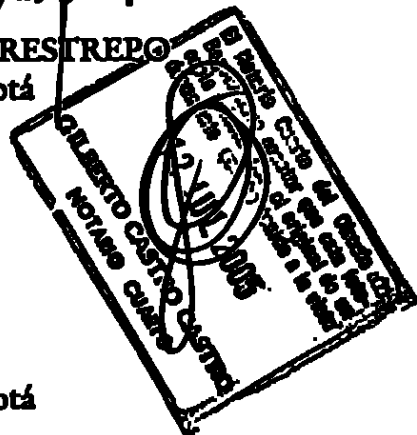
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698



DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL
Y RECIBO DE DOCUMENTOS

En Bogotá, D. C. 24 FEB 2004 a las horas

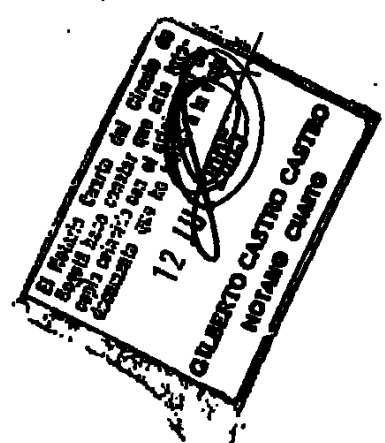
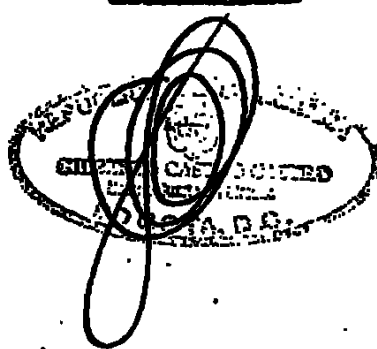
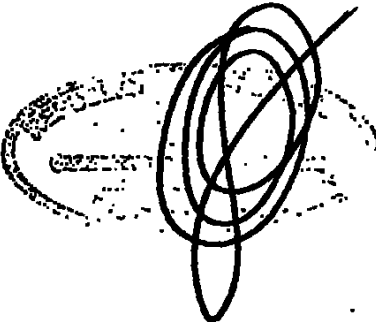
Compare DO. GUSTAVO HOLLHAUS RESTREPO

con 2878023

de BOGOTA TP 5903 CSJ

Que la (s) firma (s)
documento es (son)
la constancia (s) de (s)

Guillermo F. F. F.



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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072076 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 3/04 // (C07D 487/04, 241:00,
239:00)

(74) Anwalt: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH; Patent- und Lizenzabteilung, Industriepark
Hüchsl, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000769

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Januar 2004 (29.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 05 885.0 13. Februar 2003 (13.02.2003) DE
103 49 672.6 24. Oktober 2003 (24.10.2003) DE

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

(72) Erfinder: FLOHR, Stefanie; St. Galler Ring 142,
CH-4054 Basel (CH). STENGELIN, Siegfried; Sach-
senring 27, 63817 Eppstein (DE). GOSSEL, Matthias;
Im Lorschbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE). KLABUNDE,
Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt
(DE).

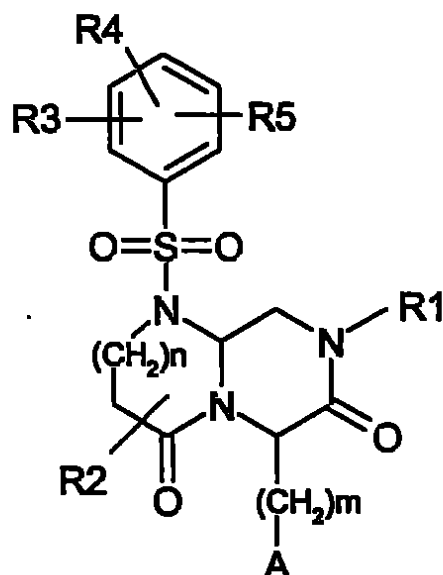
(81) Bestimmungstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,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

(84) Bestimmungstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), caraisches (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, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED HEXAHYDROPYRAZINO(1,2-A)PYRIMIDIN-4,7-DION DERIVATIVES, METHOD FOR THE
PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE HEXAHYDRO-PYRAZINO(1,2-A)PYRIMIDIN-4,7-DIONDERIVATE, VERFAHREN
ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dione derivatives in addition to the physiologically compatible salts and physiologically functional derivatives thereof. The invention also relates to compounds of formula (I) wherein the radicals have the cited meaning, the physiologically compatible salts thereof and methods for the production thereof. The compounds can be used, for example, as anorectics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.

WO 2004/072076 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchebericht

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

Beschreibung

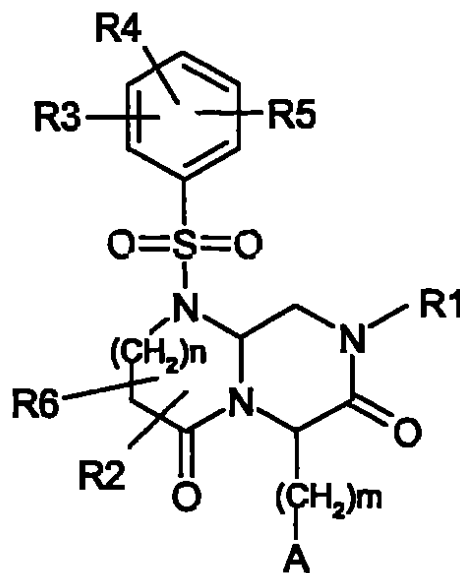
Substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft substituierte Hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dionderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Adipositas geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



15

I

worin bedeuten

- A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl,

20

Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

5

n 0, 1;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10 R1

R8, (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, COO-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C₁-C₄-Alkyl)-Heterocyclus, wobei die Alkylengruppen mit F substituiert sein können;

15

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

25 R2

H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₂-C₆)-Alkenyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Heterocyclus, wobei der Heterocyclus nicht über ein Stickstoffatom gebunden sein darf;

30

- R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl (C₁-C₆)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₆)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 10 R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₆-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 15

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

20

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin bedeuten

- A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₁₅)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;
- 25

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocycus;

30

m

1;

- n 0, 1;
- 5 R1 R8, (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, COO-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C₁-C₄-Alkyl)-Heterocyclus;
- 10 R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringsysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 15 R2 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl,
- 20 CON(R11)(R12), N(R13)(R14), (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₂-C₆)-Alkenyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Heterocyclus, wobei der Heterocyclus nicht über ein Stickstoffatom gebunden sein darf;
- R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 30

5

R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-
 (C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-
 Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-
 Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-
 5 Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃,
 CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl,
 15 S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

m 1;

20

R1 (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkenylen-R9;

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₈)-
 25 Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein
 können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-
 Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-
 Alkyl, CONH₂;

30

R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₂-C₆)-Alkenyl, N(R13)(R14), (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14);

R3 H

5

R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

10

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

15

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

20 R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

m 1;

n 0, 1;

25

R1 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl;

R2 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14);

30 R3 H

R4 F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

5 R6 H;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel CON(R₁₁)(R₁₂), so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

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

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional
20 halogeniert sein. Die Alkylreste in den Substituenten A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ können auch cyclisch sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

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

- Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinoliny, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny,
- 5 Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny, Decahydrochinoliny, 2H,6H-1,5,2-Dithiaziny, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazany, Imidazolidiny, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyridiny,
- 10 Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidiny, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Puriny, Pyrany, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridiny, Pyridyl,
- 15 Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny, 2H-Pyrroly, Pyrroly, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.
- 20 Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

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

25

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH,

30 COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-

Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

- Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- 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-, Wein- und Tri-fluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).
- Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.
- Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester,

der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der
10 erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

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

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung
20 und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B.
25 von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze
30 beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände

können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für
5 den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer
10 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,
15 topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung.
20 Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

25 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,
30 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
5 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 Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine
10 hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vor-
30 zugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine

Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

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

10

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

20

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen
25 Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und
30 damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer

- Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Adipositas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der
- 5 Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als Melanocortin-Rezeptor Agonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur
- 10 Behandlung von Drogenmissbrauch.
- Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung von Krebs, Arthritis, Schlafstörungen, Schlaf Apnoe, weiblicher und männlicher Sexualstörungen, Entzündungen, Akne, Pigmentierung der Haut, des metabolischen Syndroms, Störungen des Steroidstoffwechsels, Hautkrankheiten, Psoriasis, Mykosen, neurodegenerativer Krankheiten und Alzheimer-Krankheit.
- 15
- Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder
- 20 Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.
- Geeignete Antidiabetika umfassen Insuline, Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.
- 25 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-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, Aktivatoren der Insulin Rezeptor Kinase,
- 30 Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der

Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesterotransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-

- 5 Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

- 10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glibornurid oder Gliclazid verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Biguanid wie z.B. Metformin verabreicht.

- 15 Bei wieder einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem Meglitinid wie z.B. Repaglinid verabreicht.

Bei noch einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen 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

- 20 Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor wie z.B. Miglitol oder Acarbose verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination

- 25 mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Gliclazid oder Repaglinid.

Bei noch einer anderen Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem antihyperlipidämischen Wirkstoff oder einem antilipidämischen Wirkstoff wie z.B. Cholestyramin, Colestipol, Clofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Lovastatin,

- 30 Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Probucol, Ezetimibe oder Dextrothyroxin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die vorliegenden Verbindungen 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

5 Troglitazon, Insulin und Lovastatin; etc. verabreicht.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

Solche Wirkstoffe können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus CART-Agonisten, NPY-Antagonisten, MCH-Antagonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Antagonisten, TNF-

10 Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, 5HT-Modulatoren, MAO-Hemmer, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten,

Wachstumshormon, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten,

15 Modulatoren der Entkopplungsproteine 2 oder 3, Leptin-Agonisten, Dopamin-Agonisten (Bromcriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, Antagonisten des Cannabinoid Rezeptors 1, Modulatoren des die Acylierung stimulierende Protein (ASP), PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren, hCNTF-Mimetika oder TR- β -Agonisten.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist das Antiadiposium Leptin oder modifiziertes

20 Leptin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

25 Bei einer weiteren Ausführungsform ist das Antiadiposium Orlistat.

Bei einer anderen Ausführungsform ist das Antiadiposium Mazindol, Diethylpropion oder Phentermin.

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe

30 sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propranolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril,

Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack
5 Publishing Co., Easton, PA, 1995.

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

10 Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 24stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach

15 Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

20 Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

Beispiel	Orale Dosis [mg/kg]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL]	Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL]	Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle
2	50	10 / 4,90	10 / 5,48	11

Aus der Tabelle ist anzulesen, dass die Verbindungen der Formel I eine gute anorektische Wirkung zeigen und damit sehr gut als Antiadiposium geeignet sind.

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

Allgemeine Verfahren

5

Die bei der Synthese verwendeten Ausgangsmaterialien wurden von Chemikalienlieferanten wie Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster und anderen Firmen bezogen.

- 10 Bei der Synthese wurden die funktionellen Gruppen der verwendeten Aminosäurederivate zur Vermeidung von Nebenreaktionen bei den Kopplungsschritten durch Schutzgruppen geschützt. Beispiele für geeignete Schutzgruppen und ihre Verwendung sind in *The Peptides*, supra, 1981 und in Bd. 9, Udenfriend und Meienhofer (Hrsg.) 1987 beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

15

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kamen allgemeine Methoden der Festphasensynthese zur Anwendung. Solche Methoden werden zum Beispiel von Steward und Young in *Solid Phase Peptide Synthesis* (Freeman & Co., San Francisco 1969) beschrieben (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen).

20

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Verbindungen mit TentaGel HL12019 Resin (Rapp Polymere, Tübingen) synthetisiert. Dieses handelsübliche Polymer enthält einen Bromacetal-Linker. Diese Art der Kopplung kann durch das von Vojkovsky, T. et al., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3162-3163, und Patak, M., Vortrag bei Combinatorial Chemistry 2000, London, 11. – 14. 7.

- 25 2000 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) beschriebene Verfahren in alle Arten von Hydroxy-TentaGel eingebaut werden.

Im ersten Syntheseschritt (allgemeines Syntheschema, siehe Schema 1) wurde Amin in DMSO zum Austausch von Brom in der Bromacetalbindung bei einer hohen Temperatur
30 verwendet. An das dabei entstehende sekundäre Amin auf dem Polymer wurde Fmoc-geschützte Aminosäure gekoppelt. Die Kopplung erfolgte mittels DIC/HOAt oder

HATU/DIEA, gewöhnlich in DMF. Die Kopplung wurde 16 Stunden lang bei Raumtemperatur (RT) oder 4 - 5 Stunden lang bei 55°C durchgeführt. Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe erfolgte mit 50 % Piperidin in DMF (5 + 15 Minuten). Zur Bestimmung der Substitution kann die Menge freigesetztes Fmoc aus der Absorbanz der Lösung bei 302 nm 5 nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers entsprechend der Beschreibung in Krehnak, V. et al., Collect. Czech. Chem. Commun. 53 (1988) 2542 (wird hier durch Bezugnahme aufgenommen) ermittelt werden.

- 10 Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit Fmoc-beta-alanin (oder Fmoc-alpha-aminosäure oder substituierter Beta-Aminosäure) gekoppelt. Die Kopplung erfolgte mit N,N'-Diisopropylcarbodiimid (DIC) in Anwesenheit von HOBt, gewöhnlich in DMF. Die Vollständigkeit der Kopplung wurde durch den Ninhydrintest überwacht.

15

Die Aufhebung des Schutzes der Fmoc-Gruppe wurde 5 + 15 Minuten lang mit 50 % Piperidin in DMF durchgeführt. Die Menge freigesetztes Fmoc wurde aus der Absorbanz der Lösung bei 302 nm nach Aufhebung des Schutzes, dem Volumen der Waschflüssigkeit und dem Gewicht des bei der Synthese eingesetzten Polymers ermittelt.

- 20 Die freie Aminogruppe der an die Festphase gebundenen Struktur wurde dann mit bis zu 2 - Äquivalenten eines geeigneten Sulfonylchlorid/DIEA in DCM oder Acetonitril sulfonyliert. Die Vollständigkeit der Sulfonylierung wurde durch den Ninhydrintest überwacht.

- Nach Abschluß des Zusammenbaus des Vorläufers der linearen Verbindung auf dem Polymer 25 wurde die Feststoffphase nacheinander mit DMF und DCM oder THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

- Die zyklative Abspaltung der angestrebten Verbindung erfolgte mit Ameisensäure 18 - 24 Stunden lang bei Raumtemperatur, 6 Stunden lang bei 50°C oder durch Kombination der beiden 30 Bedingungen. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM oder Ameisensäure gewaschen. Die Waschflüssigkeit wurde in die Ameisensäure-Lösung eingebracht. Die Lösung wurde

abgedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus Wasser und Acetonitril gelöst und gefriergetrocknet.

Die getrocknete Verbindung wurde durch HPLC mit einem geeigneten Gradienten von 0,1 %
5 TFA in Wasser und Acetonitril (ACN) gereinigt. Nach dem Auffangen des Peaks, der das angestrebte synthetische Produkt enthält, wurde die Lösung der Verbindung gefriergetrocknet. Zur Bestätigung, daß die richtige Verbindung synthetisiert worden war, wurde die Verbindung einer qualitativen Bestimmung mit Elektrospray-Massenspektrum (LC/MS) und/oder einer NMR-Analyse unterzogen.

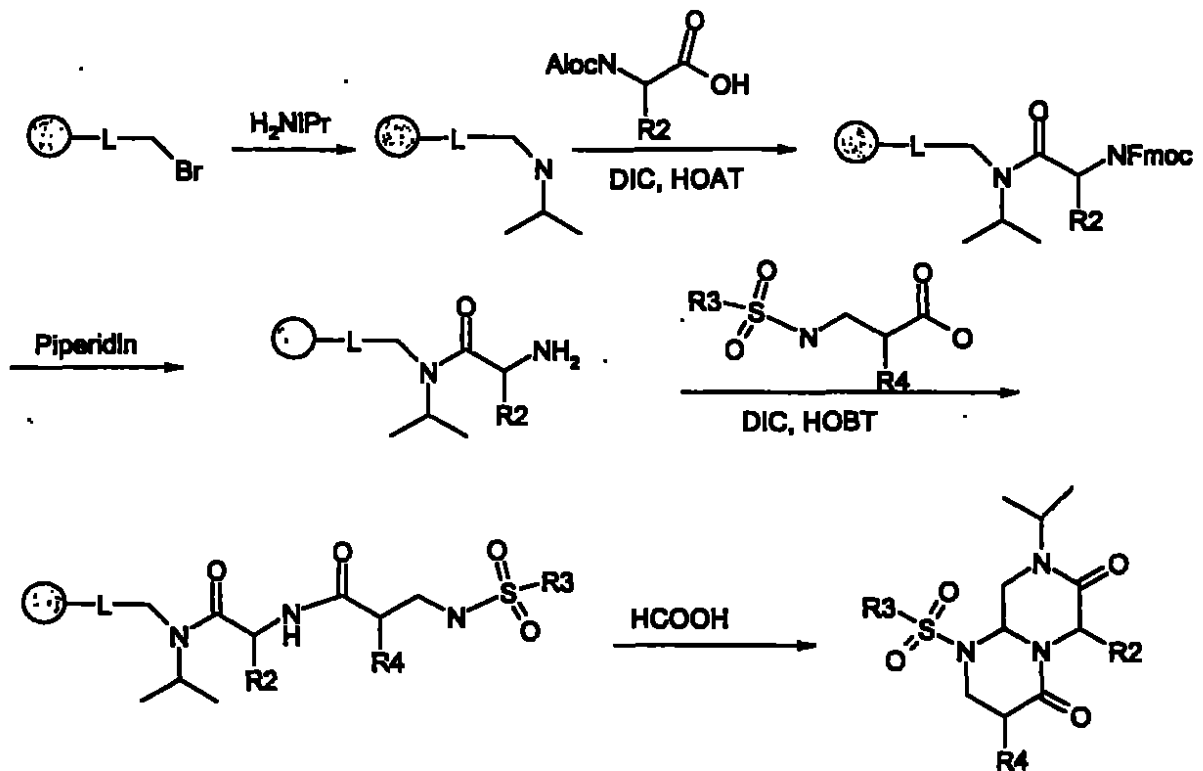
10

Zur Analyse mittels HPLC wurde eine Probe der Verbindung mit dem HPLC-System der Firma Beckman (bestehend aus dem Lösungsmittelzuführsystem 126, dem programmierbaren Detektormodul 166 und dem Autosampler 507e und gesteuert mit Datenstation mit Gold
Nouveau-Software) mit einer YMC ODS-AM 4,6 x 250 mm-Säule (S-5
15 (5 µm), YMC, Inc. Wilmington, NC, USA) bei 230 nm analysiert. Bei dieser Einstellung wurde eine Durchlaufgeschwindigkeit von 1ml/min und ein Gradient aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel verwendet.

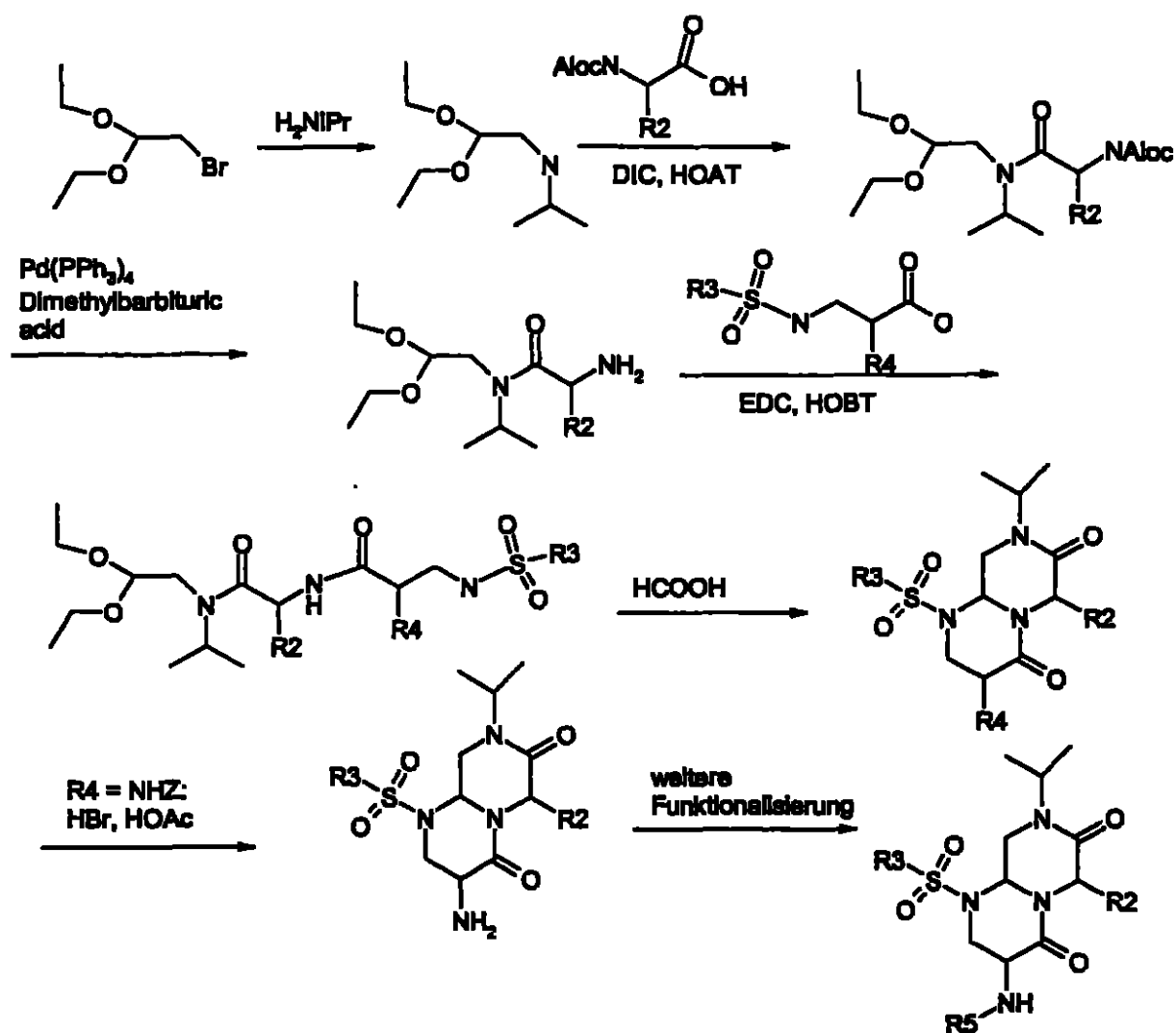
Schema 1:

22

21



Die Verbindungen können in Analogie zur beschriebenen Synthese am Harz auch in Lösung hergestellt werden. (Schema 2). Anstatt des funktionalisierten Harzes wird in der ersten Stufe 2-Brom-1,1-diethoxy-ethan mit einem primären Amin zur Reaktion gebracht.



Schema 2:

Das erhaltene Produkt wird mit der Aminosäure analog zur Festphasensynthese umgesetzt. Als 5. Aminoschutzgruppe der Aminosäure kann anstatt der FMOC die Allyloxycarbonylschutzgruppe (Aloc) verwendet werden, die nach literaturbekannten Methoden eingeführt (Aloc-Cl, Triethylamin) und abgespalten ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, Dimethylbarbitursäure) wird.

10 Die Aminocarbonsäure mit dem Rest R_4 wird in Anwesenheit von Triethylamin mit dem Sulfonsäurechlorid zur Reaktion gebracht. Die freie Carbonsäure wird nach der

Carbodiimidmethode (EDC, HOBt) mit dem freien Amin, das durch Abspaltung der Alocgruppe erhalten wurde, gekoppelt.

Die saure Zyklisierung des so erhaltenen linearen Vorläufers und anschließende weitere

5 Funktionalisierung verläuft analog, wie oben beschrieben.

Zur Reinigung des Produkts wurde eine Probe der gefriergetrockneten Rohsubstanz in einem Gemisch aus 0,1%iger wäßriger TFA mit 10 - 50 % Acetonitril oder in Essigsäure gelöst. Die Lösung der Verbindung wurde gewöhnlich durch eine Spritze filtriert, die mit einem 0,45-µm-

10 Filter ACRODISC 13 CR PTFE (Gelman Sciences; Ann Arbor, MI, USA) verbunden war. Ein entsprechendes Volumen der filtrierten Lösung der Verbindung wurde in eine halbpräparative C 18-Säule (YMC ODS-AM, S-5 (5 µm), 20 x 150 mm, YMC, Inc., Wilmington, NC, USA) eingespritzt. Die Durchlaufgeschwindigkeit eines Gradienten aus Wasser/0,1 % TFA-Puffer und ACN (HPL-Qualität) als Elutionsmittel wurde mittels des SYSTEM GOLD HPLC der
15 Firma Beckman (System Gold, programmierbares Lösungsmittelmodul 126 und programmierbares Detektormodul 166, gesteuert mit SYSTEM GOLD-Software) aufrechterhalten. Die Elution der Verbindung wurde mittels UV-Detektion bei 230 oder 280 nm überwacht. Nach Identifizierung des Peaks der zu synthetisierenden Verbindung mit LC/MS wurde die Verbindung aufgefangen, gefriergetrocknet und einer biologischen Prüfung
20 unterzogen.

Nach der Reinigung wurden Verbindungen mit basischen Gruppen als Trifluoracetate gewonnen. Hydrochloride dieser Verbindungen lassen sich durch Behandlung des Trifluoracetats der Verbindung mit einem Überschuß an HCl/Dioxan leicht darstellen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel wurde das Hydrochlorid der Verbindung mit Diethylether
25 ausgefällt und durch Filtrieren isoliert.

LC/MS erfolgte mit PE Sciex API 150EX und Sciex MassChrom-Software, ausgestattet mit einem Liquid Handler Gilson 215, zwei Flüssigkeitsmodulen Shimadzu LC-10AD, einem Detektor Shimadzu SPD-10A, einer Säule Keystone Betasil C-18 (2 x 30 mm, 3 µm,
30 Durchlaufgeschwindigkeit des Acetonitril-/Wasser-/0,1 %TFA-Gradienten 0,7 ml/min) im ES+-Modus.

Bei der NMR-Analyse wurden die Proben in DMSO- d_6 (Aldrich) mit einem Avance DPX 300 der Firma Bruker gemessen.

5 Abkürzungen

Wenn nicht anders angegeben, haben die Abkürzungen in den nachstehenden Beispielen folgende Bedeutung:

ACN = Acetonitril

10 Aloc = Allyloxycarbonyl

DIC = Diisopropylcarbodiimid

EDC = 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid

FMOC = 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl

DCE = 1,2-Dichlorethan

15 DIEA = Diisopropylethylamin

NaBH_3CN = Natriumcyanoborhydrid

DMAP = N,N-Dimethylaminopyridin

DMF = N,N-Dimethylformamid

THF = Tetrahydrofuran

20 DIC = Diisopropylcarbodiimid

DMSO = Dimethylsulfoxid

DCM = Dichlormethan (auch als Methylenchlorid bezeichnet)

HOBt = 1-Hydroxybenzotriazol

HOAt = 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol

25 HATU = Dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylen-dimethyl-ammoniumhexafluorphosphat

HOAc = Essigsäure

Et_3N = Triethylamin

HCl = Salzsäure

30 HBr = Bromwasserstoffsäure

HPLC = Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

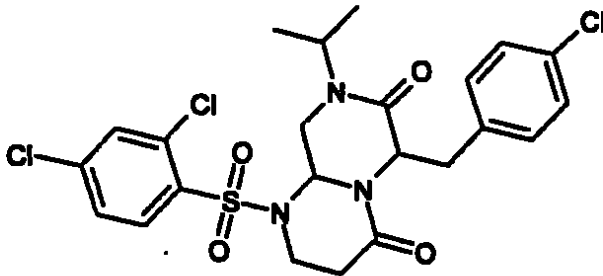
Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Beispiel 1

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5

Struktur:



0,5 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen)

10 wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung (Reagenz 1) in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-4-chlorphenylalanin (Reagenz 2) (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die

15 Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4

20 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2,4-Dichlorbenzolsulfonylchlorid (Reagenz 3) und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang

25 umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

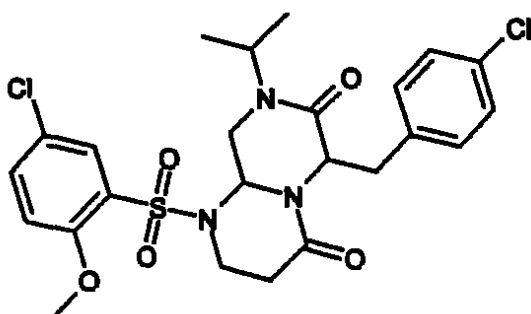
25

Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine
5 Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 543,06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 544,3.

Beispiel 2

10 6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung (Reagenz 1) in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

20 Fmoc-4-chlorphenylalanin (Reagenz 2) (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

25 Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4

Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid (Reagenz 3) und 3 Äquivalenten 5 DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

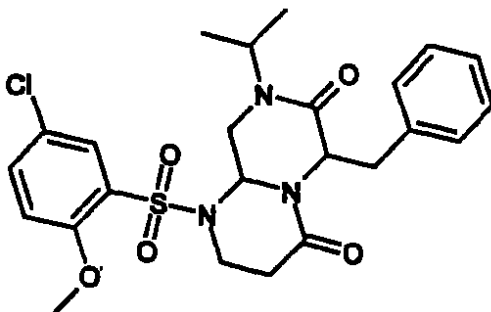
Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 539,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 540,3.

15

Beispiel 3

6-Benzyl-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20 Struktur:



0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-4-phenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 5 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

10 Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

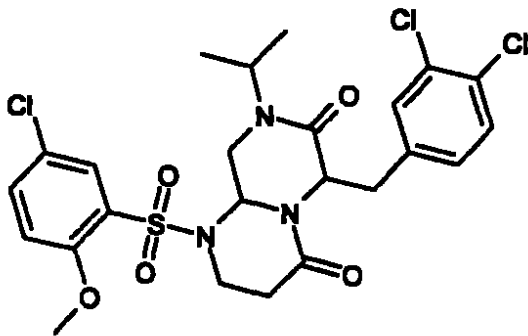
15 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter

20 „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 505,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 506,3.

Beispiel 4

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-
25 pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-3,4-dichlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid, 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter

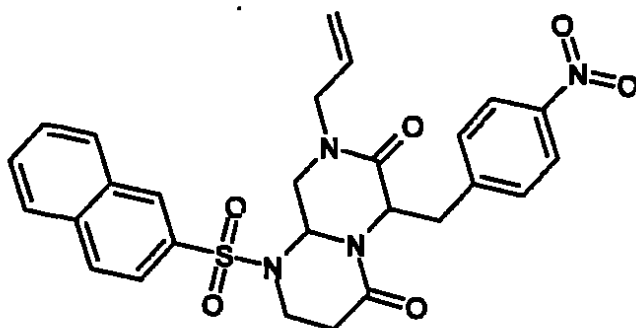
25
28

„Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 573,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 574,3.

Beispiel 5

- 5 8-Allyl-1-(naphthalene-2-sulfonyl)-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2- a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



10

0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Allylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

- 15 Fmoc-4-nitrophenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HATU (3 Äquivalente) und DIEA (9 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden lang bei 55°C belassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

- 20 Fmoc-beta-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von

- 25 1,5 Äquivalenten 2-Naphthylsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt.

Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit THF gewaschen und im Vakuum getrocknet.

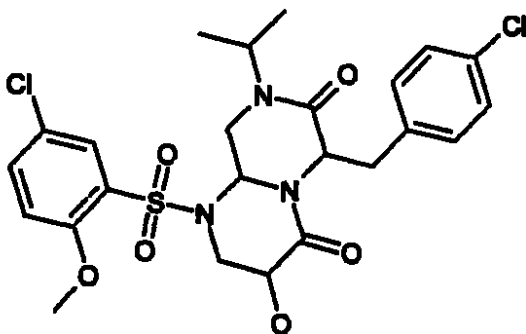
Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM 5 gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 534,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 535,3.

10

Beispiel 6

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-3-hydroxy-8-isopropyl- hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15 Struktur:



0,5 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß

20 aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

Fmoc-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei

Raumtemperatur stengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-

25 Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

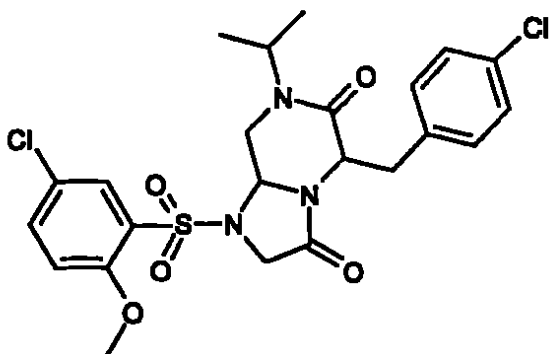
Fmoc-isoserin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

- 5 Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit DCM gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in DCM (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.
- 10 Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter
- 15 „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 555,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 556,3.

Beispiel 7

- 5-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-7-isopropyl-tetrahydro- imidazo[1,2-
20 a]pyrazin-3,6-dion

Struktur:



0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.

5 Fmoc-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

10 Fmoc-glycin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).

Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit Acetonitril gewaschen und mit einer Lösung
15 von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im Vakuum getrocknet.

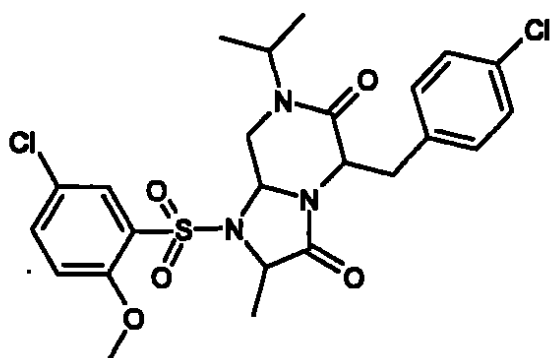
Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und
20 bei Raumtemperatur 24 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter „Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 525,09
25 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 526,3.

Beispiel 8

5-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-7-isopropyl-2-methyl- tetrahydro-
imidazo[1,2-a]pyrazin-3,6-dion

30

Struktur:

29
29

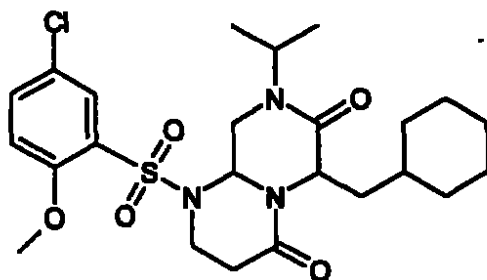
- 0,3 g TentaGel HL12019 (Bromacetal-Linker, S = 0,5 mMol/g, Rapp Polymere, Tübingen) wurden mit DMSO gewaschen. 20 Äquivalente 2M-Isopropylamin-Lösung in DMSO wurden 5 zugesetzt und das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei 60°C in einem geschlossenen Gefäß aufbewahrt. Das Polymer wurde 7mal mit DMF gewaschen.
- Fmoc-4-chlorphenylalanin (3 Äquivalente) wurde mit HOAt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF an das sekundäre Amin auf dem Polymer gekoppelt. Die Endkonzentration betrug 0,2 - 0,3 M. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 10 Raumtemperatur stengelassen. Das Polymer wurde 6mal mit DMF gewaschen. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten (5 + 15 Minuten).
- Fmoc-(R)-alanin (3 Äquivalente) wurde dann mit HOBt (3 Äquivalente) und DIC (3 Äquivalente) in DMF (Endkonzentration: ca. 0,2 M) über einen Zeitraum von mindestens 4 Stunden angekoppelt. Die Fmoc-Schutzgruppe wurde mit 50 % Piperidin in DMF abgespalten 15 (5 + 15 Minuten).
- Das Polymer wurde 5mal mit DMF und 4mal mit Acetonitril gewaschen und mit einer Lösung von 1,5 Äquivalenten 2-Methoxy-5-chlorbenzolsulfonylchlorid und 3 Äquivalenten DIEA in Acetonitril (Endkonzentration: 0,1 - 0,15 M) versetzt und bei Raumtemperatur 5 Stunden lang umgesetzt. Anschließend wurde es 5mal mit DMF und 5mal mit DCM gewaschen und im 20 Vakuum getrocknet.
- Zur zyklativen Abspaltung wurde das trockene Polymer mit 10 ml Ameisensäure versetzt und bei Raumtemperatur 24 Stunden lang geschüttelt. Das Polymer wurde abfiltriert und mit DCM gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum verdampft. Die Rohsubstanz wurde in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die reine 25 Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels HPLC abgetrennt. Dabei kam das unter

„Allgemeine Verfahren“ beschriebene System und Verfahren zur Anwendung. MG = 539,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 540,3.

Beispiel 9

5 1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-cyclohexylmethyl-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



10

Die Verbindung in Beispiel 9 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

15 Reagenz 2: Fmoc-cyclohexylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 511,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 512,3.

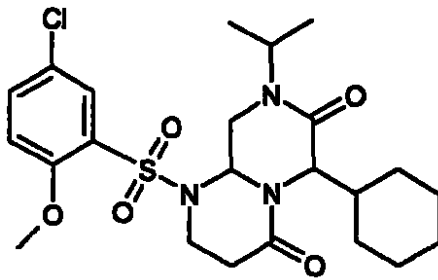
20 Beispiel 10

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-cyclohexyl-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

26
30

37



Die Verbindung in Beispiel 10 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-cyclohexylglycin

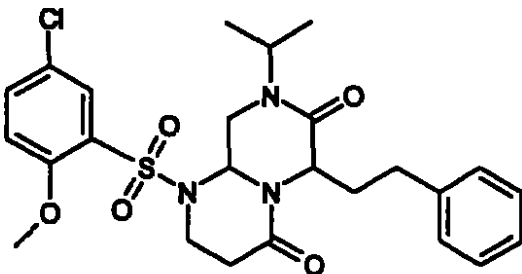
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 497,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 498,3.

Beispiel 11

10 1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-phenethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 11 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

20 Reagenz 2: Fmoc-homophenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

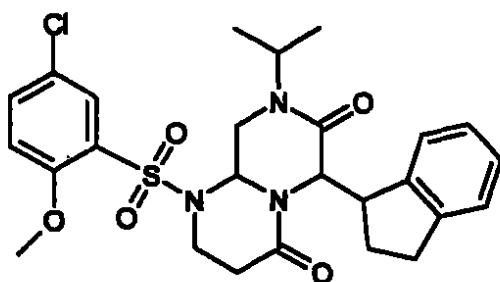
MG = 519,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 520,3.

Beispiel 12

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-indan-1-yl-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5

Struktur:



10 Die Verbindung in Beispiel 12 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-indanylglycin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

15 MG = 531,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 532,3.

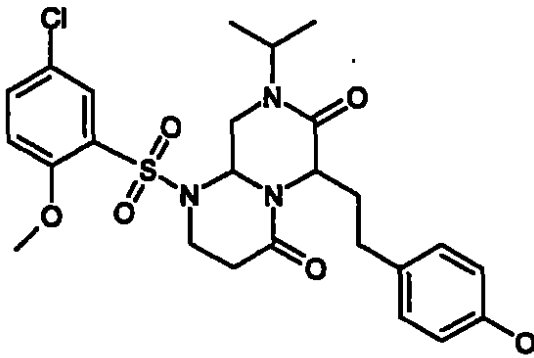
Beispiel 13

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20

Struktur:

39



Die Verbindung in Beispiel 13 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-homotyrosin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

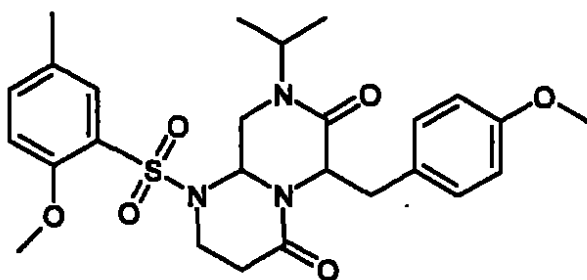
MG = 535,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 536,3.

10 Beispiel 14

8-Isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 14 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

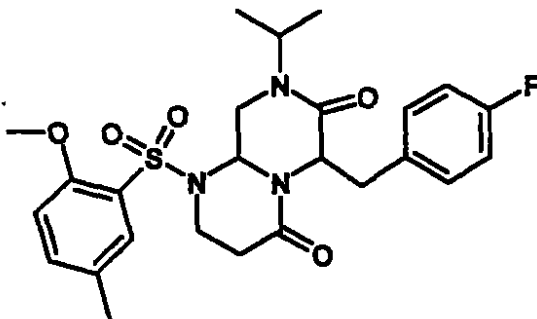
MG = 515,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 516,3.

5 Beispiel 15

6-(4-Fluor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 15 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 503,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 504,3.

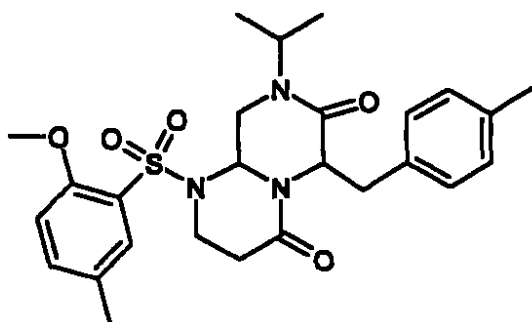
20 Beispiel 16

8-Isopropyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

25

41



Die Verbindung in Beispiel 16 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

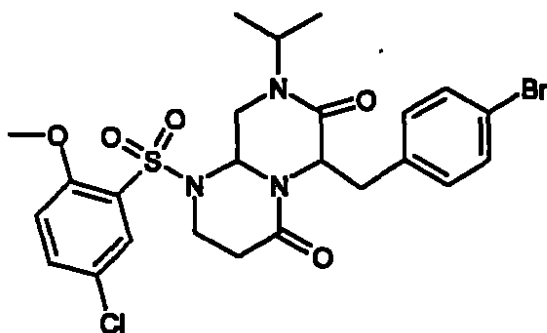
MG = 499,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 500,3.

10 Beispiel 17

6-(4-Brom-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 17 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

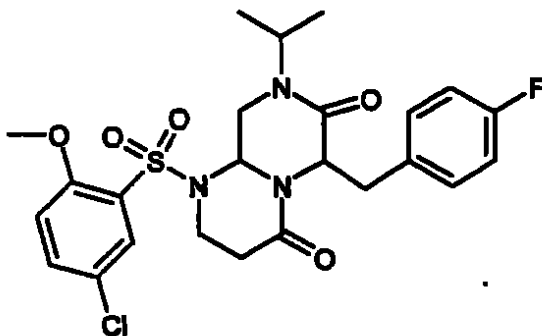
MG = 583,05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 584,3.

5 Beispiel 18

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 18 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 523,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 524,3.

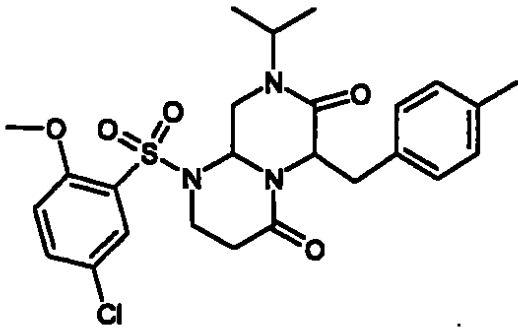
20 Beispiel 19

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

25

43



Die Verbindung in Beispiel 19 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

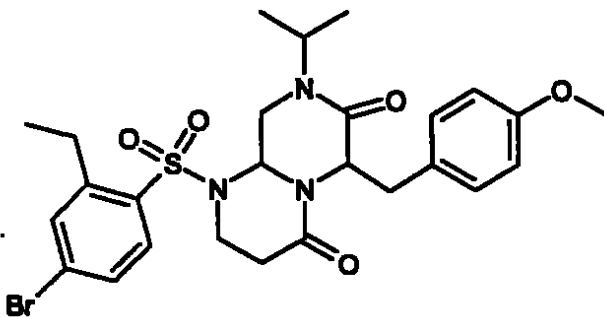
MG = 519,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 520,3.

10 Beispiel 20

1-(4-Brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 20 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

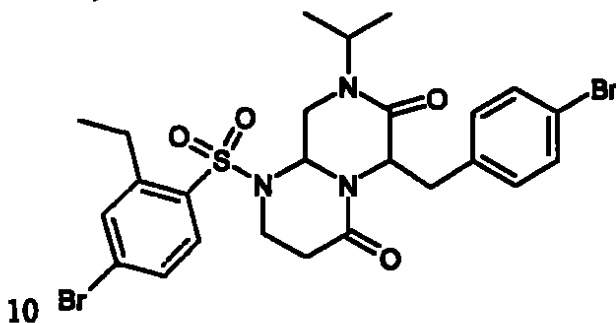
Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

MG = 577,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 578,3.

Beispiel 21

5 6-(4-Brom-benzyl)-1-(4-brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 21 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

15 Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

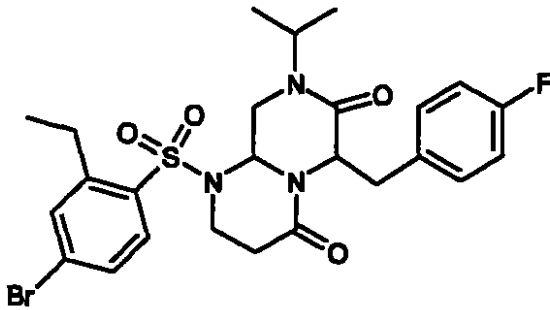
MG = 625,02 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 626,4.

Beispiel 22

20 1-(4-Brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

45



Die Verbindung in Beispiel 22 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

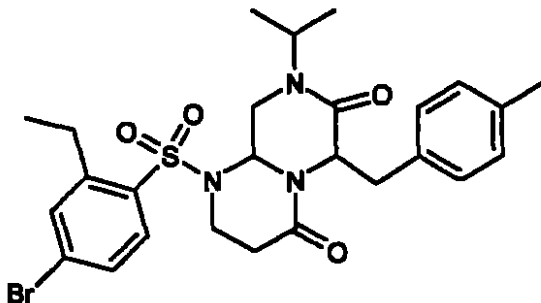
MG = 565,10 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 566,3.

10 Beispiel 23

1-(4-Brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 23 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

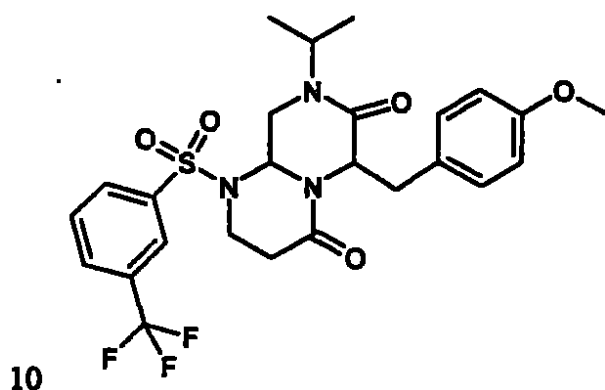
Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

MG = 561,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 562,3.

Beispiel 24

5 8-Isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-1-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 24 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

15 Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 539,17 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 540,3.

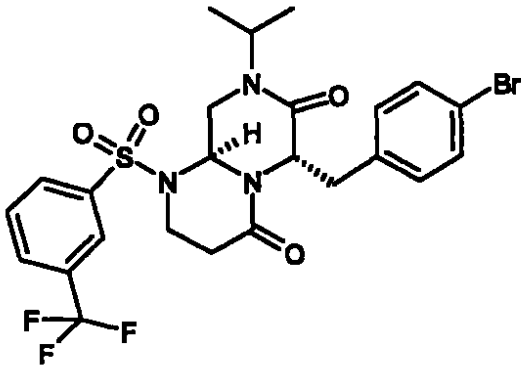
Beispiel 25

20 6-(4-Brom-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

30
35

47



Die Verbindung in Beispiel 25 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

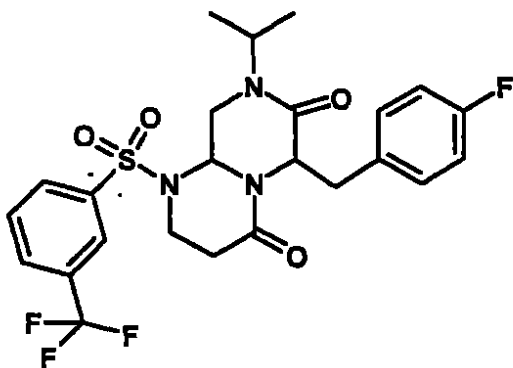
MG = 587,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 588,3.

10 Beispiel 26

6-(4-Fluor-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 26 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

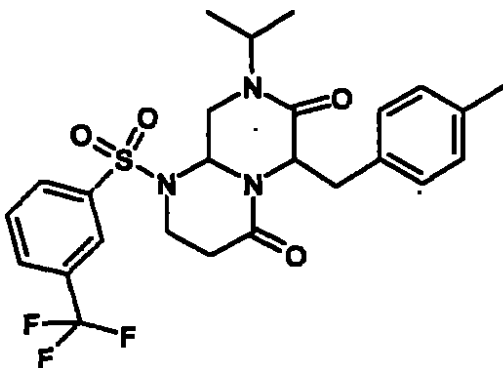
MG = 527,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 528,3.

5

Beispiel 27

8-Isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-1-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 27 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter

15 Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 523,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 524,3.

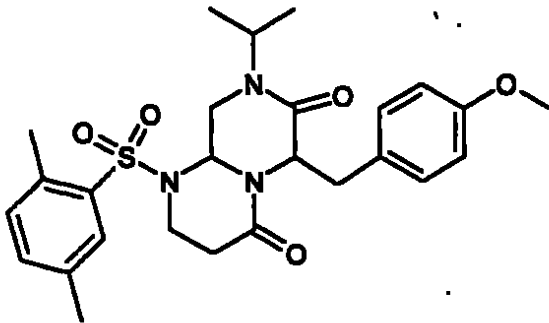
20

Beispiel 28

1-(2,5-Dimethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25

Struktur:



5 Die Verbindung in Beispiel 28 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-O-methyltyrosin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

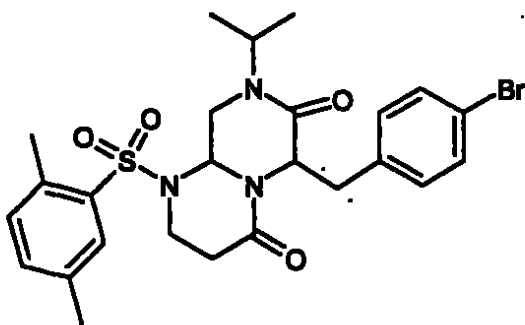
10 MG = 499,21 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 500,3.

Beispiel 29

6-(4-Brom-benzyl)-1-(2,5-dimethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 29 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-bromphenylalanin

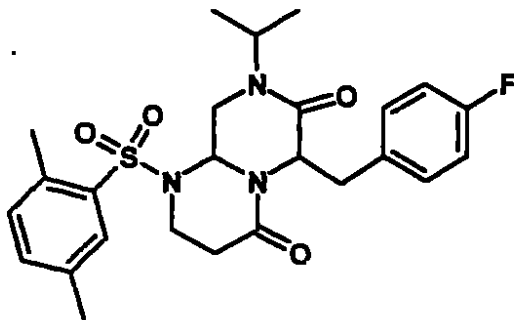
5 Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 547,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 548,3.

Beispiel 30

1-(2,5-Dimethyl-benzolsulfonyl)-6-(4-fluor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-
10 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 30 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

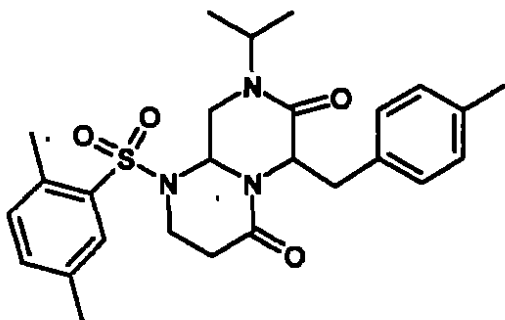
Reagenz 2: Fmoc-4-fluorphenylalanin

20 Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 487,19 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 488,3.

Beispiel 31

1-(2,5-Dimethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methyl-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:

Die Verbindung in Beispiel 31 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter

10 Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-methylphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 483,22 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 484,3.

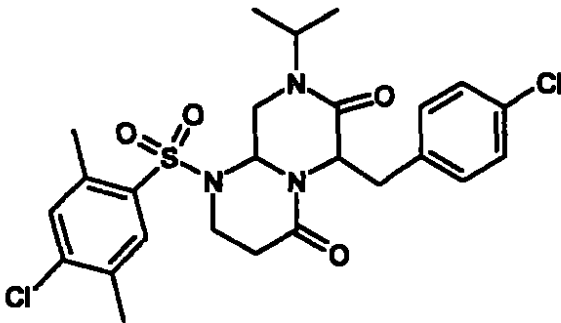
15

Beispiel 32

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-chlor-2,5-dimethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20 Struktur:

52



Die Verbindung in Beispiel 32 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 4-Chlor-2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

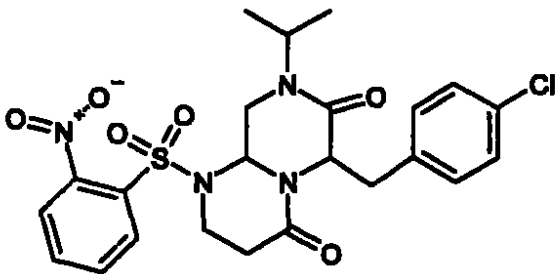
MG = 537,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 538,3.

10 Beispiel 33

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-nitro-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 33 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

53

Reagenz 3: 2-Nitrobenzol-sulfonylchlorid

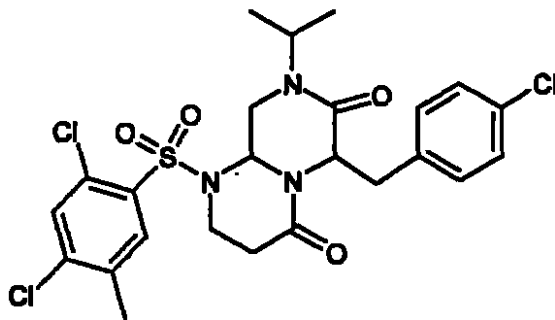
MG = 520,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 521,3.

5 Beispiel 34

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-5-methyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 34 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,4-Dichlor-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 557,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 558,3.

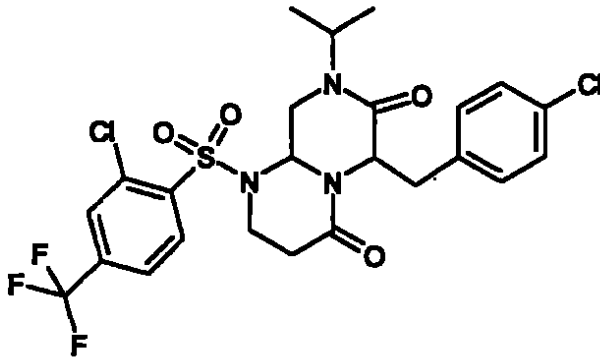
20

Beispiel 35

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-chlor-4-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25 Struktur:

54



Die Verbindung in Beispiel 35 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Chlor-4-trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

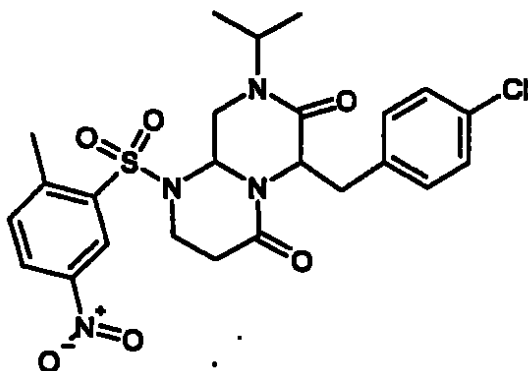
MG = 577,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 578,3.

10

Beispiel 36

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 36 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

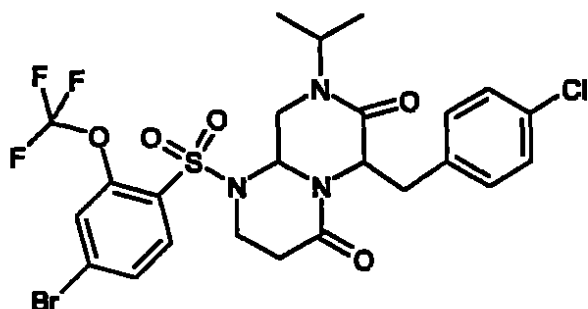
5 Reagenz 3: 2-Methyl-5-nitrobenzol-sulfonylchlorid

MG = 534,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 535,3.

Beispiel 37

1-(4-Brom-2-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-
10 pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 37 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

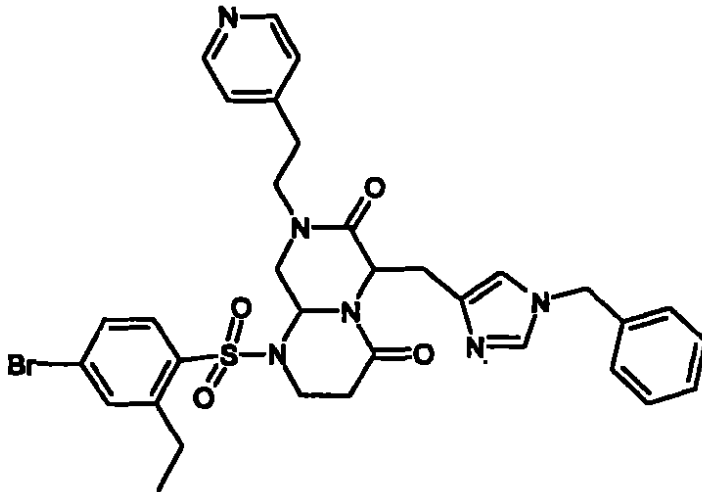
20 Reagenz 3: 4-Brombenzol-2-trifluormethoxy-sulfonylchlorid

MG = 637,03 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 638,4.

Beispiel 38

6-(1-Benzyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-1-(4-brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-8-(2-pyridin-4-yl-
25 ethyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 38 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter
5 Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: 2-(4-Pyridyl)ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-histidin(benzyl)

Reagenz 3: 4-Brom-2-ethyl-benzol-sulfonylchlorid

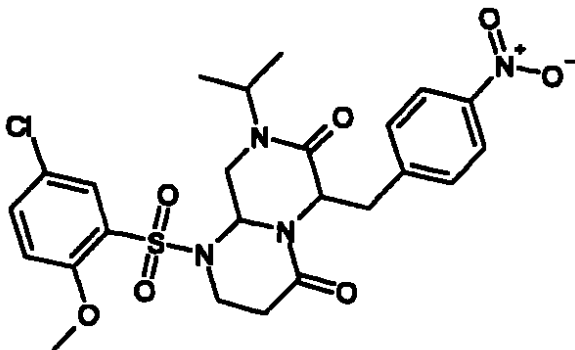
MG = 690,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 691,4.

10

Beispiel 39

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15 Struktur:



57

Die Verbindung in Beispiel 39 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-nitrophenylalanin

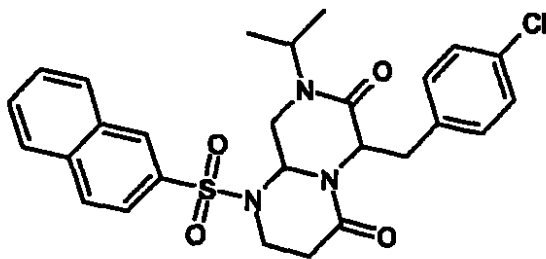
5 Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 550,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 551,3.

Beispiel 40

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(naphthalen-2-sulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15 Die Verbindung in Beispiel 40 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

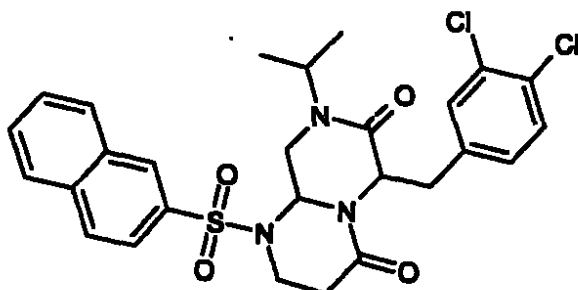
20 MG = 525,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 526,3.

Beispiel 41

6-(3,4-Dichlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(naphthalen-2-sulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 41 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-3,4-dichlorphenylalanin

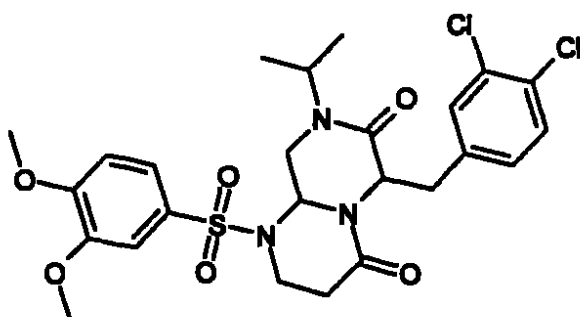
Reagenz 3: 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

MG = 559,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 560,3.

Beispiel 42

10 6-(3,4-Dichlor-benzyl)-1-(3,4-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 42 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

20 Reagenz 2: Fmoc-3,4-dichlorphenylalanin

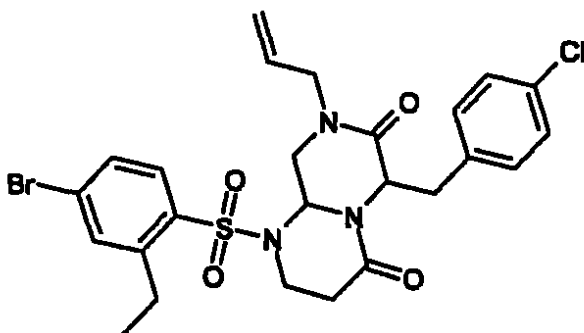
Reagenz 3: 3,4-Dimethoxybenzol-sulfonylchlorid

MG = 569,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 570,3.

Beispiel 43

8-Allyl-1-(4-brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-
5 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



10

Die Verbindung in Beispiel 43 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

15 Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

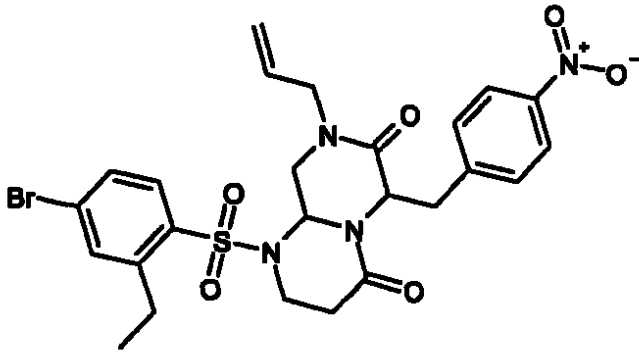
MG = 579,06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 580,3.

Beispiel 44

8-Allyl-1-(4-brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-
20 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

60



Die Verbindung in Beispiel 44 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-4-nitrophenylalanin

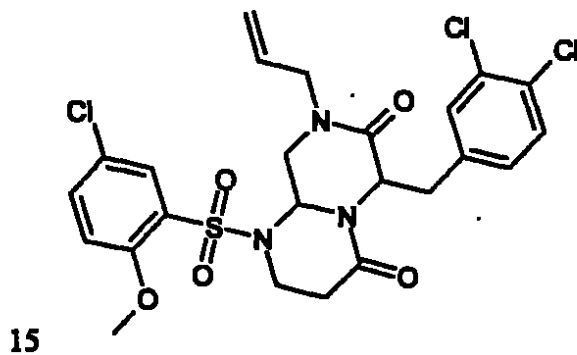
Reagenz 3: 2-Ethyl-4-brombenzol-sulfonylchlorid

MG = 590,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 591,3.

Beispiel 45

10 8-Allyl-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-(3,4-dichlor-benzyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 45 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

20 Reagenz 2: Fmoc-3,4-dichlorphenylalanin

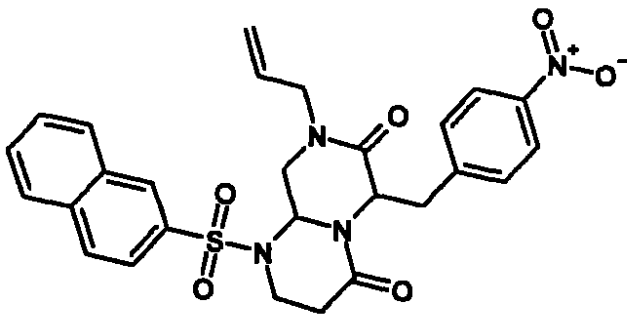
Reagenz 3: 5-Chlor-2-methoxy-benzol-sulfonylchlorid

MG = 571,05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 572,3.

Beispiel 46

5 8-Allyl-1-(naphthalen-2-sulfonyl)-6-(4-nitro-benzyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



10

Die Verbindung in Beispiel 46 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Allylamin

15 Reagenz 2: Fmoc-4-nitrophenylalanin

Reagenz 3: 2-Naphthyl-sulfonylchlorid

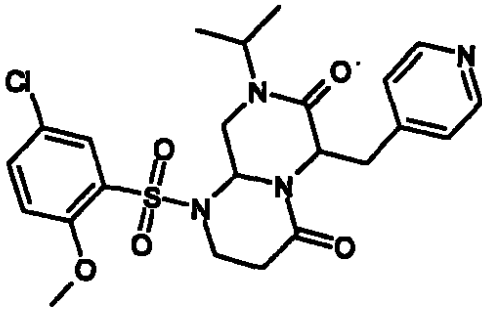
MG = 534,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 535,3.

Beispiel 47

20 1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-4-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

62



Die Verbindung in Beispiel 47 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-pyridylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

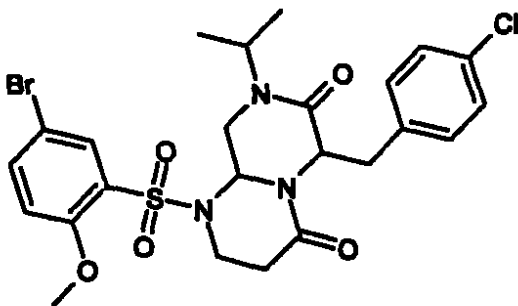
MG = 506,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 507,3.

10 Beispiel 48

1-(5-Brom-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 48 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

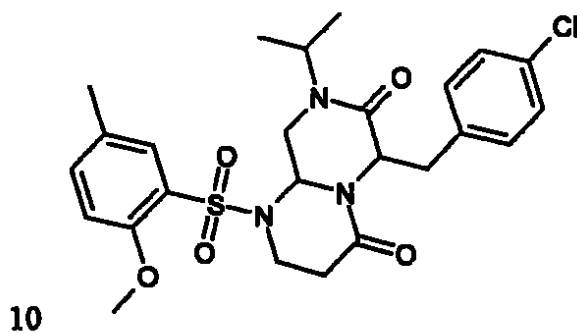
Reagenz 3: 5-Brom-2-methoxybenzol-sulfonylchlorid

MG = 583,05 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 584,3.

Beispiel 49

5 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 49 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

15 Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

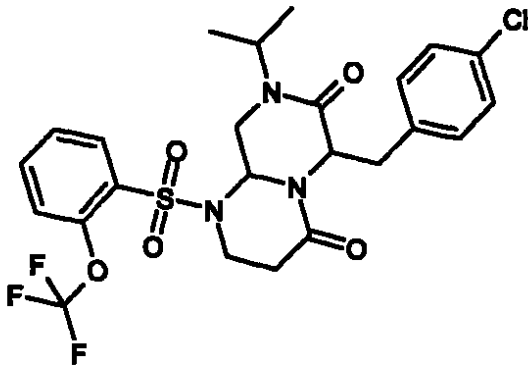
MG = 519,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 520,3.

Beispiel 50

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-trifluormethoxy-benzoylsulfonyl)-hexahydro-
20 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

64



Die Verbindung in Beispiel 50 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Trifluormethoxy-benzol-sulfonylchlorid

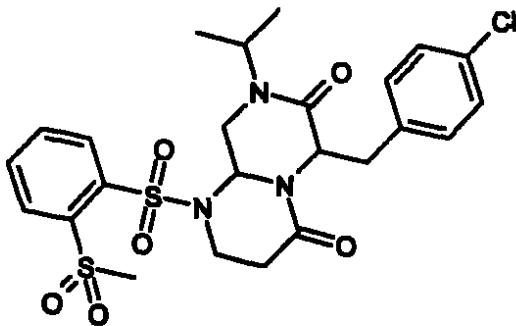
MG = 559,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 560,3.

10 Beispiel 51

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methansulfonyl-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 51 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

65

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methylsulfonyl-benzol-sulfonylchlorid

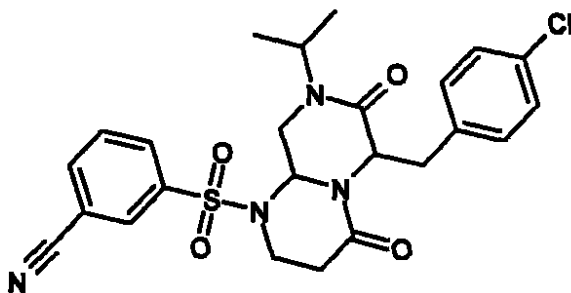
MG = 553,11 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 554,3.

5 Beispiel 52

3-[6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-1-sulfonyl]-benzonitril

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 52 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 3-Cyanobenzol-sulfonylchlorid

MG = 500,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 501,3.

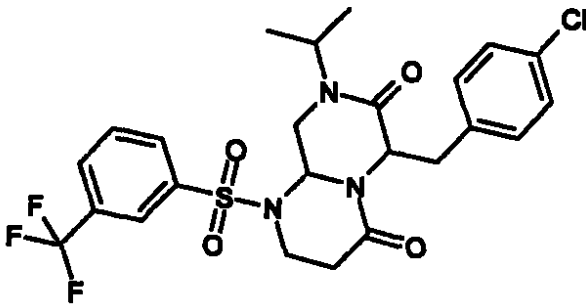
20 Beispiel 53

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

25

66



Die Verbindung in Beispiel 53 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 3-Trifluormethylbenzol-sulfonylchlorid

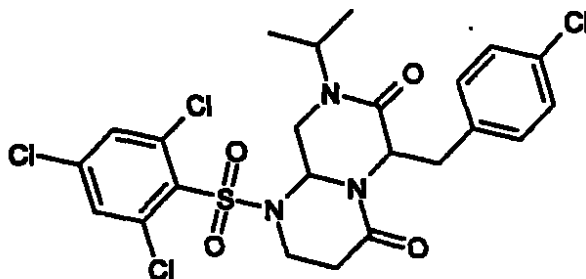
MG = 543,12 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 544,3.

10 Beispiel 54

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2,4,6-trichlor-benzolsulfonyl)-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 54 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

20 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,4,6-Trichlorbenzol-sulfonylchlorid

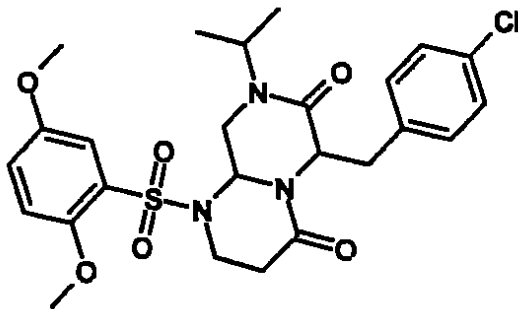
67

MG = 577,02 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 578,3.

Beispiel 55

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-
5 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



10

Die Verbindung in Beispiel 55 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

15 Reagenz 3: 2,5-Dimethoxybenzol-sulfonylchlorid

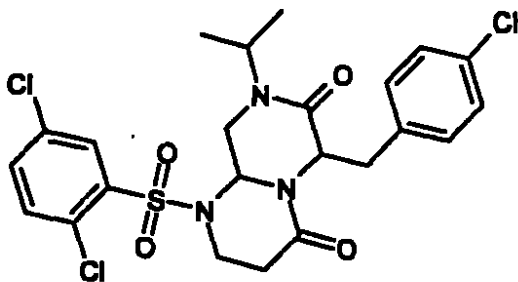
MG = 535,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 536,3.

Beispiel 56

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dichlor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-
20 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

68



Die Verbindung in Beispiel 56 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dichlorbenzol-sulfonylchlorid

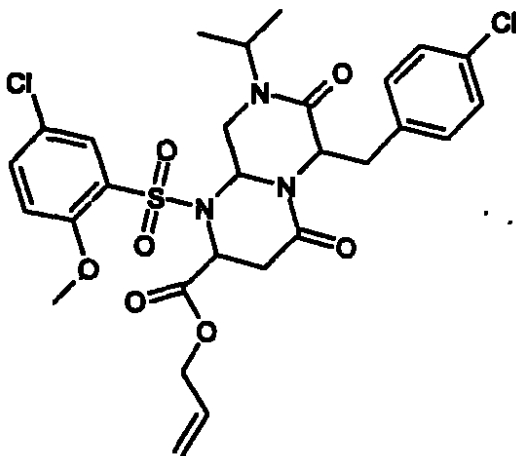
MG = 543,06 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 544,3.

10 Beispiel 57

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo- octahydro-
pyrazino[1,2-a]pyrimidin-2-carbonsäureallylester

Struktur:

15



Die Verbindung in Beispiel 57 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der nachstehend aufgeführten Reagenzien und mit folgenden Modifikationen synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Nach diesem Schritt und nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Kupplung von Fmoc-beta-alanin aus dem Verfahren in Beispiel 1 unter den gleichen Bedingungen durch eine Fmoc-Asp(OH)-O-Allyl-Kopplung ersetzt. Nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Synthese entsprechend dem Verfahren für Beispiel 1 mit Reagenz 3 fortgesetzt.

10 Reagenz 3: 5-Chlor-2-methoxybenzol-sulfonylchlorid

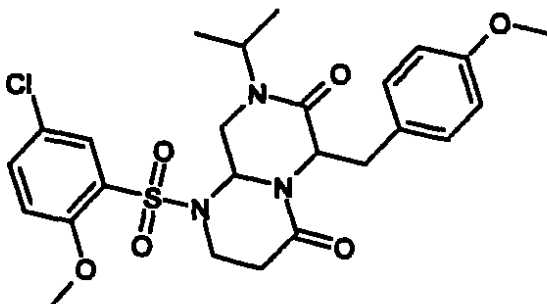
MG = 623,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 624,4.

Beispiel 58

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-(4-methoxy-benzyl)-hexahydro-

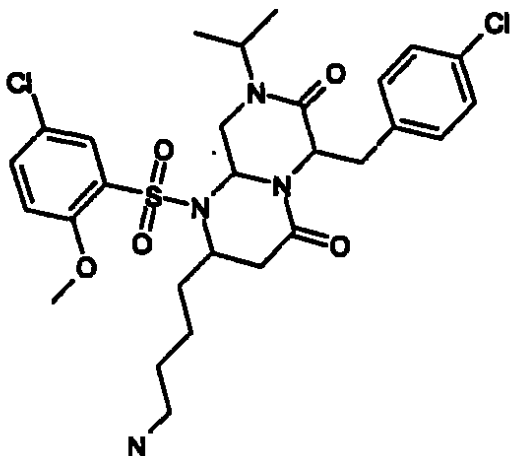
15 pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Beispiel 59

2-(4-Amino-butyl)-6-(4-chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:

Die Verbindung in Beispiel 59 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung der nachstehend aufgeführten Reagenzien und mit folgenden Modifikationen

10 synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Nach diesem Schritt und nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Kupplung von Fmoc-beta-alanin aus dem Verfahren in Beispiel 1 unter den gleichen Bedingungen durch eine Fmoc-

15 beta-homolysin(Boc)-Kupplung ersetzt. Nach Aufhebung des Fmoc-Schutzes wurde die Synthese entsprechend dem Verfahren für Beispiel 1 mit Reagenz 3 fortgesetzt.

Reagenz 3: 5-Chlor-2-methoxybenzol-sulfonylchlorid

MG = 610,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 611,4.

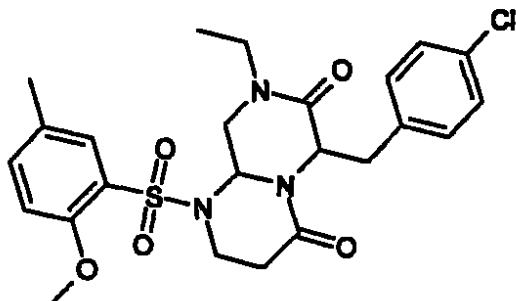
47
47

71

Beispiel 60

6-(4-Chlor-benzyl)-8-ethyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 60 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

10 Reagenz 1: Ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

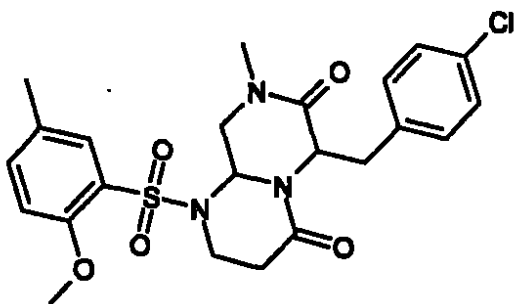
MG = 505,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 506,3.

15 Beispiel 61

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-8-methyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

20



Die Verbindung in Beispiel 61 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Methylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

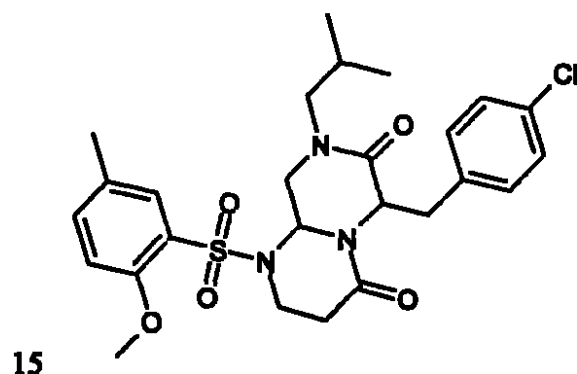
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 491,13 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 492,3.

Beispiel 62

10 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isobutyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 62 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isobutylamin

20 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 533,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 534,3.

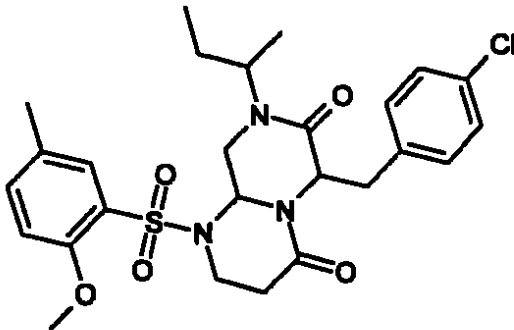
Beispiel 63

73

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isobutyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

5



Die Verbindung in Beispiel 63 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

10 Reagenz 1: 2-Butylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 533,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 534,3.

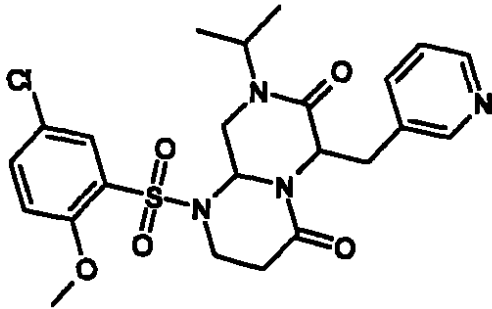
15 Beispiel 64

1-(5-Chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-6-pyridin-3-ylmethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

20

74



Die Verbindung in Beispiel 64 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-3-pyridylalanin

Reagenz 3: 5-Chlor-2-methoxybenzol-sulfonylchlorid

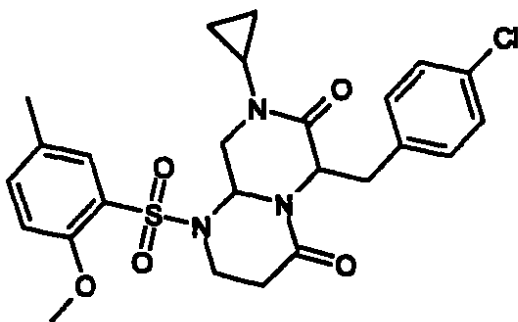
MG = 506,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 507,3.

10

Beispiel 65

6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclopropyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 65 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter

20 Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Cyclopropylamin

75

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

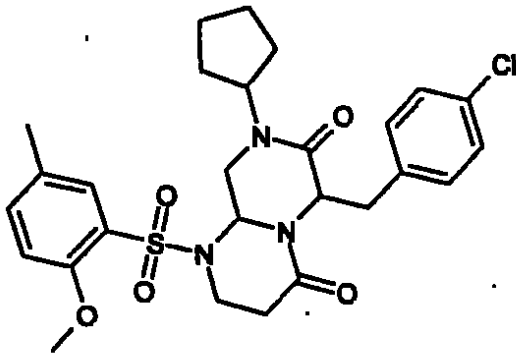
MG = 517,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 518,3.

5 Beispiel 66

6-(4-Chlor-benzyl)-8-cyclopentyl-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

10



Die Verbindung in Beispiel 66 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Cyclopentylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 545,18 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 546,3.

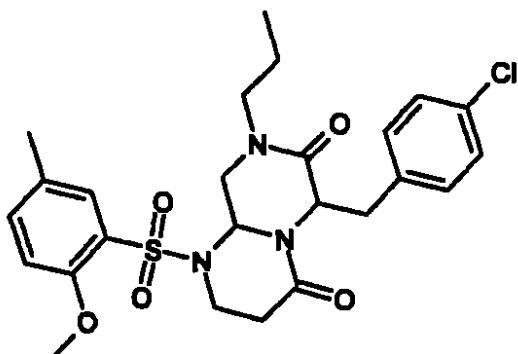
20 Beispiel 67

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-8-propyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

25

76



Die Verbindung in Beispiel 67 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

5 Reagenz 1: n-Propylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

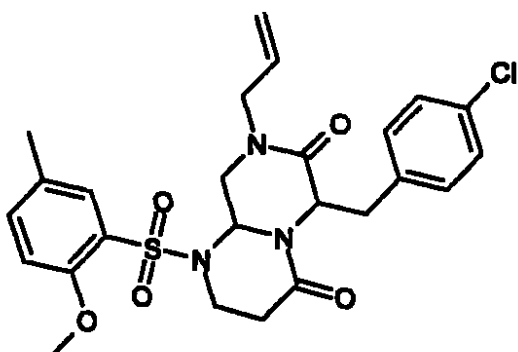
MG = 519,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 520,3.

10

Beispiel 68

8-Allyl-6-(4-chlor-benzyl)-1-(2-methoxy-5-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

15 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 68 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

46
50

77

Reagenz 1: Allylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-methylbenzol-sulfonylchlorid

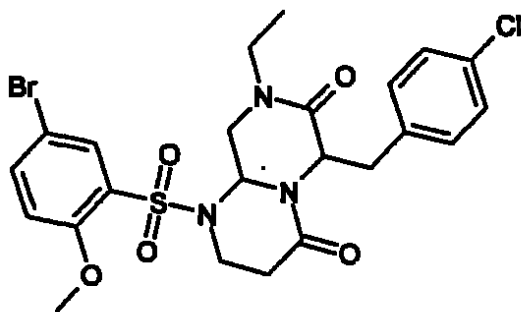
MG = 517,14 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 518,2.

5

Beispiel 69

1-(5-Brom-2-methoxy-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-8-ethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

10 Struktur:



Die Verbindung in Beispiel 69 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

15 Reagenz 1: Ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-5-brombenzol-sulfonylchlorid

MG = 569,04 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 570,3.

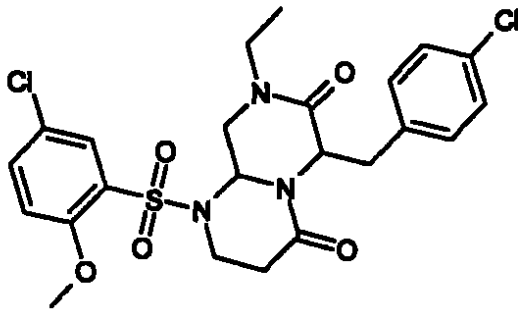
20 Beispiel 70

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(5-chlor-2-methoxy-benzolsulfonyl)-8-ethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

25

78



Die Verbindung in Beispiel 70 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Ethylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

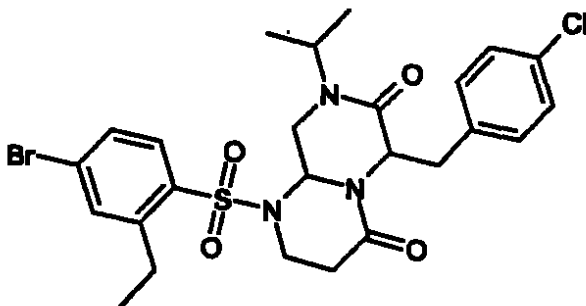
Reagenz 3: 2-Methoxy-5-chlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 525,09 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 526,3.

Beispiel 71

10 1-(4-Brom-2-ethyl-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro- pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 71 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

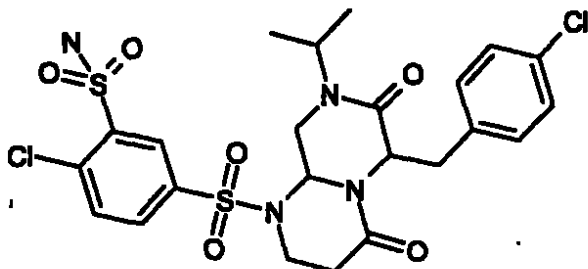
Reagenz 1: Isopropylamin

20 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 5-Brom-2-ethyl-benzol-sulfonylchlorid

ST.
SI.

80



Die Verbindung in Beispiel 73 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

5 Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

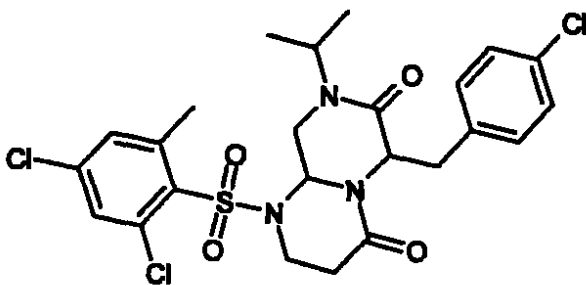
Reagenz 3: 4-Chlor-2-sulfonylamido-benzol-sulfonylchlorid

MG = 588,07 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 589,3.

Beispiel 74

10 6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-dichlor-6-methyl-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



15

Die Verbindung in Beispiel 74 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

20 Reagenz 3: 2-Methyl-4,6-dichlorbenzol-sulfonylchlorid

MG = 557,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert $(M+H)^+$: 558,3.

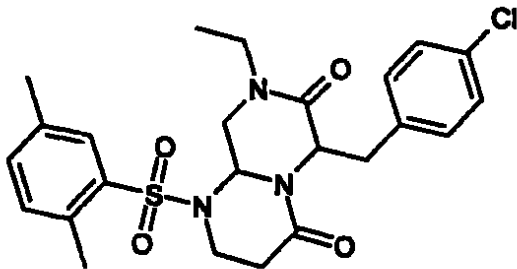
79

MG = 581,08 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 582,3.

Beispiel 72

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethyl-benzolsulfonyl)-8-ethyl-hexahydro-pyrazino[1,2-
5 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



10 Die Verbindung in Beispiel 72 wurde nach dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unter Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Ethylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2,5-Dimethylbenzol-sulfonylchlorid

15 MG = 489,15 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 490,3.

Beispiel 73

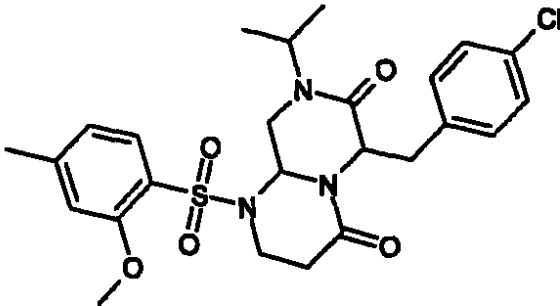
2-Chlor-5-[6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-4,7-dioxo-hexahydro-pyrazino[1,2- a]pyrimidin-1-sulfonyl]-benzolsulfonamid

20

Struktur:

Beispiel 75

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-methoxy-4-methyl-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

5 Struktur:

Die Verbindung in Beispiel 75 wurde nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren unter

10 Verwendung folgender Reagenzien synthetisiert:

Reagenz 1: Isopropylamin

Reagenz 2: Fmoc-4-chlorphenylalanin

Reagenz 3: 2-Methoxy-4-methylbenzol-sulfonylchlorid

MG = 519,16 (berechnet, monoisotop); Meßwert (M+H)⁺: 520,3.

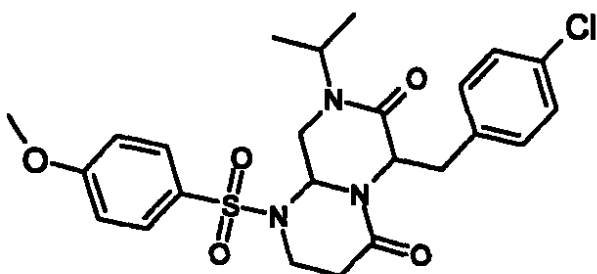
15

Beispiel 76

6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20

Struktur:



a) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

- 5 Zu einer Lösung aus 124 mg 3-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure in 1 mL DMF werden 52 mg EDC, 45 mg HOBt und 100 µl N-Ethylmorpholin gegeben. Dazu tropft man eine Lösung aus 100 mg 2-Amino-3-(4-chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-propionamid in 1 mL DMF und lässt 12 h rühren. Die Reaktionslösung wird
- 10 filtriert mit Essigsäureethylester versetzt und anschließend, mit 5% wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und wässriger Natriumchloridlösung extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit Chromabond XTR wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 598.16 (berechnet); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺:
- 15 552.1

b) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

- 20 Eine Lösung von 167 mg 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid in 3 ml Ameisensäure wird 12 h bei Raumtemperatur geführt. Die Reaktionslösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 506.02 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 506.34

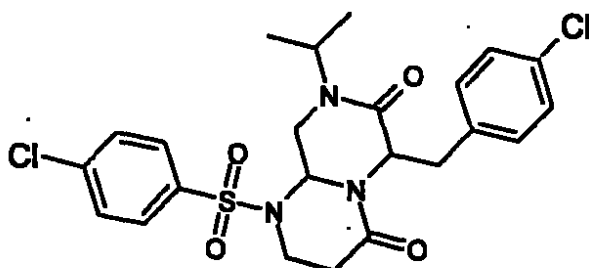
25

Beispiel 77

1-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

5



- 10 a) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chlor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(4-Chlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 602.58 (berechnet); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 556.1

- 15 b) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-chlor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

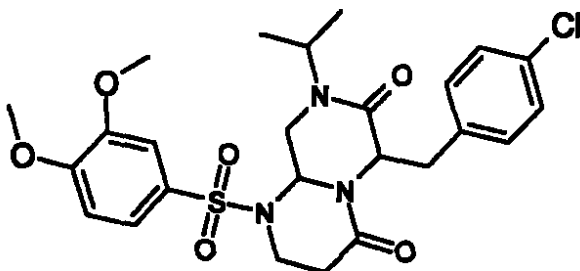
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chlor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 510.44 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 510.30

Beispiel 78

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25

Struktur:



a) 3-(3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure

5

Zu einer Lösung von 1.5 g 3-Aminopropionsäure in 20 mL 1N NaOH-Lösung wird eine Lösung aus 3.8 g 3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylchlorid in 5 mL Dioxan getropft. Unter pH-Kontrolle (pH>7) lässt man 12 h rühren, senkt den pH unter 7 durch Zugabe von Zitronensäure und extrahiert die Reaktionslösung anschließend mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

10

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 289.31 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 290.1

b) 3-(3, 4-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chlor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

15

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(3,4-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.19 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 582.3

c) 6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2- a]pyrimidin-4,7-dion

20

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(3, 4-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chlor- benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 536.05 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 536.36

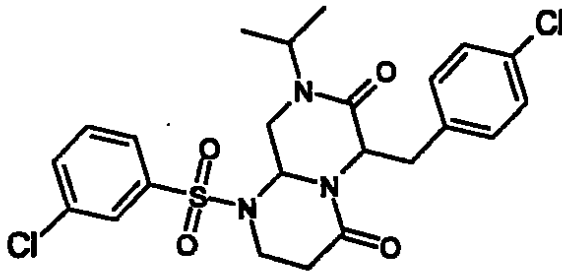
25

Beispiel 79

1-(3-Chlor-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

5



a) 3-(2-Chlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

10 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 2-Chlor-benzolsulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 263.70 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 264.05

b) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-chlor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

15 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(2-Chlor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit Produkt mit MG = 602.58 (berechnet); Meßwert (M-C₂H₅O+H)⁺: 556.7

c) 1-(3-Chlor-benzolsulfonyl)-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-chlor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 510.44 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 510.10

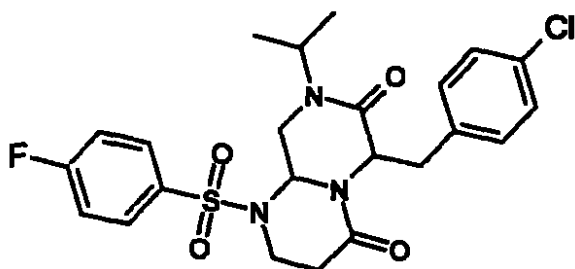
25

Beispiel 80

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(4-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:

5



10 a) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-fluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 3-(4-Fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.13 (berechnet); Meßwert ($M-C_2H_6O+H$)⁺: 540.7

15 b) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-fluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 493.99 (berechnet); Meßwert ($M+H$)⁺: 494.13

Beispiel 81

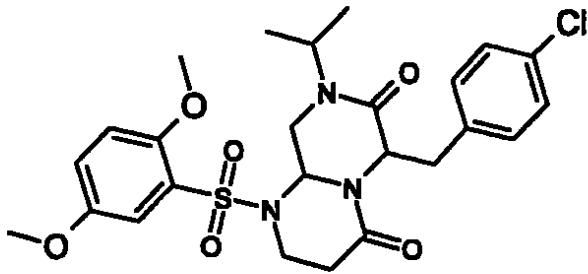
6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25

Struktur:

15-5

87



a) 3-(2,5-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure

5 Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 2,5-Dimethoxy-benzolsulfonylchlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 289.31 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 290.1

10 b) 3-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chlor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(2,5-Dimethoxy-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 628.19 (berechnet); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 582.7

15 c) 6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,5-dimethoxy-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(4-chlor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 536.05 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 536.16

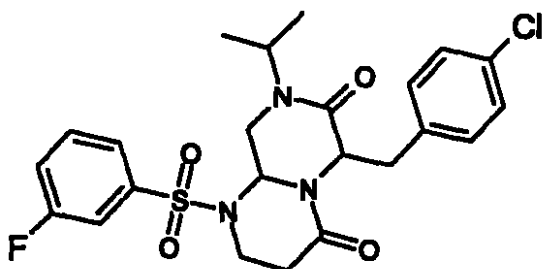
20

Beispiel 82

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25

Struktur:



5 a) 3-(3-Fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 3-Fluor-benzolsulfonyl chlorid.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 247.25 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 248.05

10 b) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(3-Fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.13 (berechnet); Meßwert (M-C₂H₅O+H)⁺: 540.7

15 c) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(3-Fluor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3-fluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 493.99 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 494.25

Beispiel 83

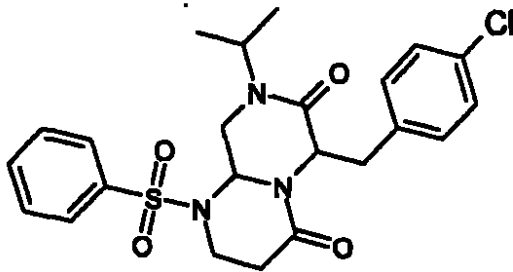
1-Benzolsulfonyl-6-(4-chlor-benzyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25

Struktur:

176
56

89



- 5 a) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 3-(Benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 568.13 (berechnet); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 522.7

10

- b) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man

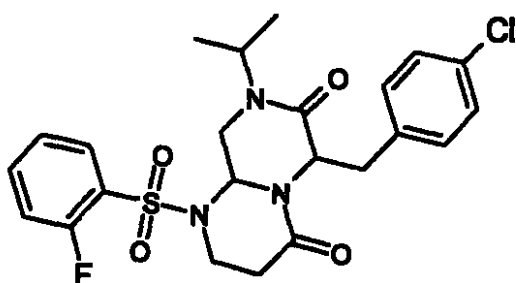
- 15 erhält das gewünschte Produkt mit MG = 475.99 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 476.14

Beispiel 84

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2-fluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

20

Struktur:



5 a) 3-(2-Fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 2-Fluor-benzolsulfonyl chlorid.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 247.25 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 248.05

10 b) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(2-Fluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 586.13 (berechnet); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 540.7

15 c) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2-Fluor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2-fluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 493.99 (berechnet); Meßwert

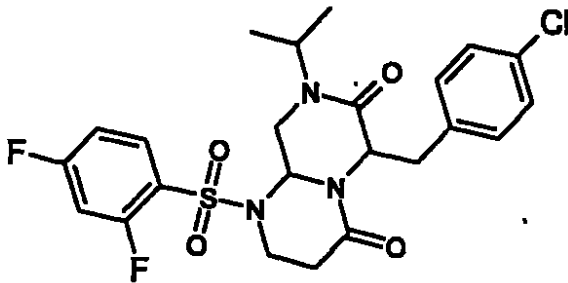
20 (M+H)⁺: 494.13

Beispiel 85

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(2,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

25

Struktur:



5 a) 3-(2,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 2,4-Difluor-benzolsulfonyl chlorid.

Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 265.25 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 266.05

10 b) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(2,4-Difluor-

benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.13

(berechnet); Meßwert (M-C₂H₆O+H)⁺: 558.7

15 c) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(2,4-Difluor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-

diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(2,4-difluor- benzolsulfonylamino)-propionylamino]-

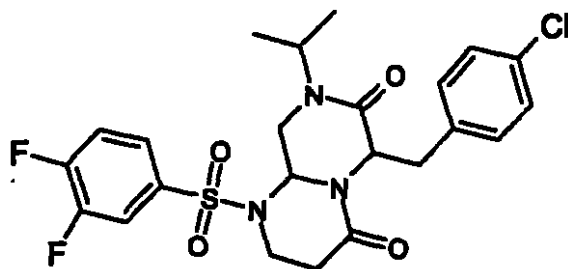
propionamid . Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 511.99 (berechnet); Meßwert

20 (M+H)⁺: 512.12

Beispiel 86

6-(4-Chlor-benzyl)-1-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-8-isopropyl-hexahydro-pyrazino[1,2-
25 a]pyrimidin-4,7-dion

Struktur:



5 a) 3-(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 78a) ausgehend von 3,4-Difluor-benzolsulfonyl chlorid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 265.25 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 266.05

10 b) 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid

Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76a) ausgehend von 3-(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-propionsäure. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 604.13 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 558.7

15 c) 6-(4-Chlor-benzyl)-8-isopropyl-1-(3,4-Difluor-benzolsulfonyl)-hexahydro-pyrazino[1,2-a]pyrimidin-4,7-dion

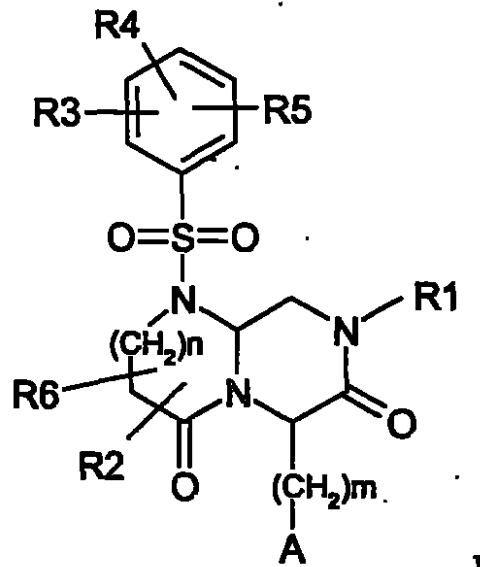
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 76b) ausgehend von 3-(4-Chlor-phenyl)-N-(2,2-diethoxy-ethyl)-N-isopropyl-2-[3-(3,4-difluor-benzolsulfonylamino)-propionylamino]-propionamid. Man erhält das gewünschte Produkt mit MG = 511.99 (berechnet); Meßwert (M+H)⁺: 512.12

58

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10

A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₃)(R₁₄), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₁₅)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

15

R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

n 0, 1;

20

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

- R1 R8, (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, COO-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C₁-C₄-Alkyl)-Heterocyclus, wobei die Alkylengruppen mit F substituiert sein könne;
- 5
- 10 R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 15
- R2 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkenyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Heterocyclus, wobei der Heterocyclus nicht über ein Stickstoffatom gebunden sein darf;
- 20
- 25
- R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 30

49
59

- R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₆)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10

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

- 15 A 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirobicyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl tragen kann;

20

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Heterocyclus;

m 1;

25 n 0, 1;

- R1 R8, (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (SO₂)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-R8, (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, (C=O)-NH-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C=O)-NH-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, COO-R8, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-R8, COO-(C₂-C₆)-Alkenylen-R9, Alkinylen-R9, (C₁-C₄-Alkyl)-Heterocyclus;

30

- 5 R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 10 R2 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₂-C₆)-Alkenyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Heterocyclus, wobei der Heterocyclus nicht über ein Stickstoffatom gebunden sein darf;
- 15 R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 20 R6 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, Aryl, O-Aryl, (C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₁-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;
- 25 30 sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

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

5

A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

10 R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

m 1;

R1 (C₁-C₆)-Alkylen-R8, (C₂-C₆)-Alkenylen-R9;

15

R8, R9 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, Aryl, Heterocyclus, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, wobei die Ringe oder Ringssysteme bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₂-C₆)-Alkenyl, N(R13)(R14), (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14);

25

R3 H

R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

30

R6 H;

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

5

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

10 A Aryl, wobei der Arylring substituiert sein kann mit F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, N(R15)CO(C₁-C₆)-Alkyl oder COO-(C₁-C₆)-Alkyl;

R11, R12, R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

15 m 1;

n 0, 1;

20 R1 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl;

R2 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-N(R13)(R14);

R3 H

25 R4 F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R6 H;

30

sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

61

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.
- 5 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.
7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder 10 mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere anorektische Wirkstoffe.
8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Statine.
- 15
9. 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,
- 20 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibatoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Bignanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende
- 25 Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, 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-Antagonisten, Wachstumshormone,
- 30 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-

Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

5 10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

10 11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

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

20

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.

25 14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Adipositas.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur
30 Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.

62

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Metabolischen Syndroms.

5

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von weiblichen und männlichen Sexualstörungen.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

PCT/EP2004/000769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P3/04
//(C07D487/04,241:00,239:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/16135 A (KAHN MICHAEL ; STASIAK MARCIN (US); MOLECUMETICS LTD (US)) 8 March 2001 (2001-03-08) claim 1; table 2; compound 2	1
X	MASAKATSU EGUCHI, ET AL.: "Solid-Phase Synthesis and Structural Analysis of Bicyclic beta-Turn Mimetics Incorporating Functionality at the 1 to 1+3 Positions" J. AM. CHEM. SOC., vol. 121, no. 12, 1999, pages 12204-12205, XP002279635 compounds 5A , 5C	1
A	US 6 251 902 B1 (CARPINO PHILIP ALBERT ET AL) 26 June 2001 (2001-06-26) column 2, line 1 - line 24; claim 1; example 2	1-17



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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 May 2004

Date of mailing of the international search report

01/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000769

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0116135	A	08-03-2001	US 6294525 B1	25-09-2001
			AU 7343600 A	26-03-2001
			CA 2384126 A1	08-03-2001
			EP 1208103 A2	29-05-2002
			JP 2003508399 T	04-03-2003
			WO 0116135 A2	08-03-2001
			US 2003130168 A1	10-07-2003
			US 2002065416 A1	30-05-2002
US 6251902	B1	26-06-2001	US 2003216399 A1	20-11-2003
			US 2004006063 A1	08-01-2004
			US 2004009984 A1	15-01-2004
			US 2002042415 A1	11-04-2002
			US 2002002165 A1	03-01-2002
			US 2001041703 A1	15-11-2001
			US 2002065284 A1	30-05-2002
			AU 7445498 A	04-01-1999
			EP 1001970 A1	24-05-2000
			JP 3514774 B2	31-03-2004
			JP 2000516639 T	12-12-2000
			HR 980360 A1	30-04-1999
			WO 9858947 A1	30-12-1998
			JP 2004043476 A	12-02-2004
			JP 2004067685 A	04-03-2004
			JP 2004043477 A	12-02-2004

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P3/04
//(C07D487/04,241:00,239:00)

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

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	WO 01/16135 A (KAHN MICHAEL ; STASIAK MARCIN (US); MOLECUMETICS LTD (US)) 8. März 2001 (2001-03-08) Anspruch 1; Tabelle 2; compound 2	1
X	MASAKATSU EGUCHI, ET AL.: "Solid-Phase Synthesis and Structural Analysis of Bicyclic beta-Turn Mimetics Incorporating Functionality at the 1 to i+3 Positions" J. AM. CHEM. SOC., Bd. 121, Nr. 12, 1999, Seiten 12204-12205, XP002279635 compounds 5A , 5C	1
A	US 6 251 902 B1 (CARPINO PHILIP ALBERT ET AL) 26. Juni 2001 (2001-06-26) Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 24; Anspruch 1; Beispiel 2	1-17

☐ 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

11. Mai 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

01/06/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Seelmann, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

sonstiges Abkürzzeichen

PCT/EP2004/000769

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0116135	A	08-03-2001	US 6294525 B1	25-09-2001
			AU 7343600 A	26-03-2001
			CA 2384126 A1	08-03-2001
			EP 1208103 A2	29-05-2002
			JP 2003508399 T	04-03-2003
			WO 0116135 A2	08-03-2001
			US 2003130168 A1	10-07-2003
			US 2002065416 A1	30-05-2002
US 6251902	B1	26-06-2001	US 2003216399 A1	20-11-2003
			US 2004006063 A1	08-01-2004
			US 2004009984 A1	15-01-2004
			US 2002042415 A1	11-04-2002
			US 2002002165 A1	03-01-2002
			US 2001041703 A1	15-11-2001
			US 2002065284 A1	30-05-2002
			AU 7445498 A	04-01-1999
			EP 1001970 A1	24-05-2000
			JP 3514774 B2	31-03-2004
			JP 2000516639 T	12-12-2000
			HR 980360 A1	30-04-1999
			WO 9858947 A1	30-12-1998
			JP 2004043476 A	12-02-2004
			JP 2004067685 A	04-03-2004
			JP 2004043477 A	12-02-2004

65

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
26 Agosto 2004 (26.08.2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/072076 A1

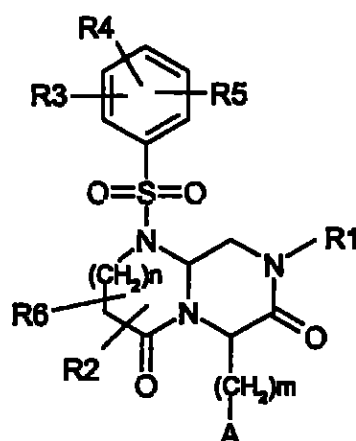
-
- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 3/ 04 // (C07D 487/04, 241/00, 239/00)
- (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/000769
- (22) Fecha de Presentación Internacional: 29 Enero 2004 (29.01.2004)
- (25) Idioma de Presentación: Alemán
- (26) Idioma de Publicación: Alemán
- (30) Datos de Prioridad:
- | | | |
|--------------|------------------------------|----|
| 103 05 885.0 | 13 Febrero 2003 (13.02.2003) | DE |
| 103 49 672.6 | 24 Octubre 2003 (24.10.2003) | DE |
- (71) Solicitante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH (DE/DE); Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE)
- (72) Inventores: FLOHR; Stephanie; St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel (CH). STENGELIN, Siegfried; Sachsenring 27, 65817 Eppstein (DE), GOSSEL, Matthias; Im Lorsbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE); KLABUNDE, Thomas; Richard-Biringer-Weg 11, 65929 Frankfurt (DE).
- (74) Representante: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH ; Patentes y Licencias, Industriepark Höchst Via K 801, 65926 Frankfurt (DE)
- (81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FL, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): ARIPO patente (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:

- con el reporte de búsqueda internacional

Para una explicación de los códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE HEXAHIDROPIRAZINO[1,2-a]PIRIMIDINA-4,7-DIONA SUSTITUIDOS, MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS



(57) Extracto: La presente invención se relaciona con derivados de hexahidropirazino [1,2-a]pirimidina-4,7-diona sustituidos y a las sales fisiológicamente toleradas y sus derivados fisiológicamente funcionales. La invención también se relaciona con compuestos de fórmula (I) donde los radicales tienen el significado citado, sus sales fisiológicamente compatibles y sus métodos de producción. Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, como anoréxicos.

67
67

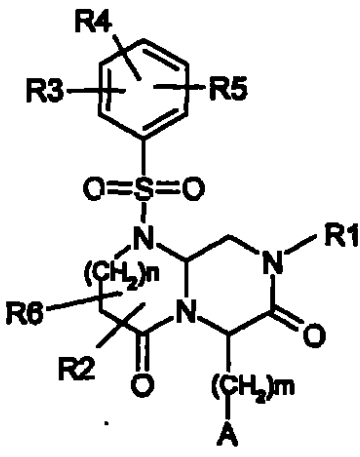
Descripción

Derivados de hexahidropirazino[1,2-a]pirimidina-4,7-diona sustituidos, método para producirlos y su uso como medicamentos.

La invención se refiere a derivados de hexahidropirazino[1,2-a]pirimidina-4,7-diona sustituidos y a las sales fisiológicamente toleradas y sus derivados fisiológicamente funcionales.

La invención se basó en el objetivo de proporcionar compuestos que produzcan una reducción de peso en mamíferos y que sean adecuados para prevenir y tratar la obesidad.

Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos de fórmula I,



I

en la que los significados son -

- A anillo mono, bi o espirocíclico de 3-12 miembros que puede comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C₁-C₆), S-alquilo(C₁-C₆), N(R15)CO-alquilo(C₁-C₆) o COO-alquilo(C₁-C₆);
- R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₆), heterociclo;
- n 0, 1;
- m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R1 R8, alquilen(C₁-C₆)-R8, alquenilen(C₂-C₆)-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-alquilen(C₁-C₆)-R8, (SO₂)-alquenilen(C₂-C₆)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C₁-C₆)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C₂-C₆)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C₁-C₆)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C₂-C₆)-R9, COO-R8, COO-

alquilen(C₁-C₆)-R8, COO-alquenilen(C₂-C₆)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C₁-C₄)-heterociclo, donde los grupos alquilenos pueden estar sustituidos con F;

- 5 R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C₃-C₆), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, CONH₂;
- 10 R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆)-, cicloalquenilo (C₃-C₆), O-cicloalquenilo(C₃-C₆)-, alquinilo (C₂-C₆), arilo, O-arilo, alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), alquil(C₁-C₆)-N(R13)(R14), COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, COO-alquenilo(C₂-C₆)-, CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂ heterociclo, donde el heterociclo puede no estar unido por un átomo de nitrógeno;
- 15 R3, R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆)-, cicloalquenilo (C₃-C₆), O-cicloalquenilo(C₃-C₆)-, alquinilo (C₂-C₆), arilo, O-arilo, alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂;
- 20 R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆)-, cicloalquenilo (C₃-C₆), O-cicloalquenilo(C₃-C₆)-, alquinilo (C₂-C₆), alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂;
- 25 y sus sales fisiológicamente toleradas.

- 30 Se prefieren los compuestos de fórmula I, en la que los significados son
- A anillo mono, bi o espirobicíclico de 3-12 miembros que puede comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C₁-C₆)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, N(R15)CO-
- 35

alquilo(C₁-C₆)- o COO-alquilo (C₁-C₆);

R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₆), heterociclo;

m 1;

n 0, 1;

5 R1 R8, alquilen(C₁-C₆)-R8, alquenilen(C₂-C₆)-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-alquilen(C₁-C₆)-R8, (SO₂)-alquenilen(C₂-C₆)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C₁-C₆)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C₂-C₆)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C₁-C₆)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C₂-C₆)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C₁-C₆)-R8, COO-alquenilen(C₂-C₆)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C₁-C₄)-heterociclo;

10

R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C₃-C₆), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂;

15

R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo (C₃-C₆), O-cicloalquenilo(C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo, O-arilo, alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), alquil(C₁-C₆)-N(R13)(R14), COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), COO-alquenilo(C₂-C₆), CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂ heterociclo, donde el heterociclo puede no estar unido por un átomo de nitrógeno;

20

R3 , R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo (C₃-C₆), O-cicloalquenilo(C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo, O-aril-alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂;

25

30 R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquenilo (C₃-C₆), O-cicloalquenilo(C₃-C₆), alquinilo (C₂-C₆), arilo, O-arilo, alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂;

35

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula I en la que los significados son

- Se prefieren muy particularmente los compuestos de fórmula I en la que los significados son

- 25 **A** arilo, donde el anillo de arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C₁-C₆), S-alquilo(C₁-C₆), N(R15)CO-alquilo(C₁-C₆) o COO-alquilo(C₁-C₆);
- R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₆);
- 30 **m** 1;
- n** 0, 1;
- R1** alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆);
- R2** H, OH, alquilo (C₁-C₆), COO-alquenilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-N(R13)(R14);
- R3** H;
- 35 **R4** F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆);

71

R5 H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-alkilo(C₁-C₆)-, alkilo (C₁-C₆);

R6 H;

y sus sales fisiológicamente toleradas.

5 Si los radicales o sustituyentes pueden encontrarse más de una vez en los compuestos de fórmula I, tal como, por ejemplo, CON(R11)(R12), todos independientemente entre sí, pueden tener los significados expuestos y pueden ser iguales o diferentes.

10 La invención se refiere a compuestos de fórmula I en forma de sus racematos, mezclas enriquecidas en un enantiómero y enantiómeros puros, y a sus diastereoisómeros y sus mezclas.

Los radicales alquilo, alquenilo y alquinilo en los sustituyentes A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15 pueden ser de cadena lineal, ramificada u opcionalmente estar halogenados. Los radicales alquilo en los sustituyentes A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15

15 también pueden ser cíclicos.

El término "arilo" significa un grupo fenilo o naftilo.

Heterociclo o radical heterocíclico significa sistemas de anillos, que, a parte de carbono, también comprenden heteroátomos tales como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sistemas de anillo en los que el heterociclo o el radical

20 heterocíclico están condensados con núcleos de benceno, también están incluidos en esta definición.

Los "anillos heterocíclicos" y "radicales heterocíclicos" adecuados son acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbollnilo, quinazolnilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolnilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furilo, furazanilo, imidazolldinilo, imidazolnilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolnilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazoles, piridolimidazoles, piridotiazoles,

35

piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo.

5 Piridilo es tanto 2, 3 como 4-piridilo. Tienilo es tanto 2 como 3-tienilo. Furilo es tanto 2 como 3-furilo.

También están incluidos los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo, 1-oxi-2-, 3- ó 4-piridilo.

10 También están incluidos derivados de estos heterociclos que están fusionados con benceno una o varias veces.

Los anillos heterocíclicos o radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos adecuados, tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alkilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alkilo(C₁-C₆), CON[alkilo(C₁-C₆)]₂, alkilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alkilo(C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alkilo se pueden sustituir por flúor;

20 PO₃H₂, SO₃H, SO₂NH₂, SO₂NH-alkilo(C₁-C₆)-, SO₂N[alkilo(C₁-C₆)]₂, S-alkilo(C₁-C₆)-, S-(CH₂)_n-fenilo, SO-alkilo(C₁-C₆)-, SO-(CH₂)_n-fenilo, SO₂-alkilo(C₁-C₆)-, SO₂-(CH₂)_n-fenilo, donde n puede ser 0-6, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo(C₁-C₆)-, alkilo (C₁-C₆), NH₂;

25 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₆)-, N(alkilo(C₁-C₆))₂, NH-alcilo(C₁-C₇)-, fenilo, O-(CH₂)_n-fenilo, donde n puede ser 0-6, donde el anillo de fenilo puede estar sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alkilo(C₁-C₆)-, alkilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alkilo(C₁-C₆)-, N(alkilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alkilo(C₁-C₆)-, CONH₂.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención, son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácidos fosfórico, metafosfórico, nítrico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácidos bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, 35 glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico,

succínico, p-toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Se prefiere particularmente la sal de cloruro usada para propósitos médicos. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables son sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio).

5 Igualmente las sales con un anión farmacéuticamente aceptable están dentro del alcance de la invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, in vitro.

10 La expresión "derivado fisiológicamente funcional" usado en esta memoria, se refiere a cualquier derivado de un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula I fisiológicamente tolerado, por ejemplo un éster, que cuando se administra a un mamífero tal como, por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula I o uno de sus metabolitos activos.

15 Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. Dichos profármacos se pueden metabolizar in vivo a un compuesto de acuerdo con la invención. Estos profármacos pueden ser ellos mismos activos o no.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden existir en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de acuerdo con la invención están dentro del alcance de la invención, y son un aspecto adicional de la invención.

25 Todas las referencias en lo sucesivo a "compuesto(s) de fórmula (I)" se refieren a compuesto(s) de fórmula (I) como se ha(n) descrito anteriormente, y sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en esta memoria.

30 La cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso pretendido, el modo de administración y el estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar de forma más adecuada en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, 35 típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden contener, por

74
74

- 8 -

ejemplo, de 1 mg a 10 g de principio activo. Por lo tanto, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis individuales que se pueden administrar por vía oral, tal como por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 0,1 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. En el caso de sales farmacéuticamente aceptables, los datos de peso mencionados se basan en el peso del compuesto libre en el que se basa la sal. Para la profilaxis o la terapia de los estados mencionados, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como el propio compuesto, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto como una sola dosis, por ejemplo, como comprimido que puede contener de 0,05% a 95% en peso del principio activo. Igualmente pueden estar presentes sustancias farmacéuticamente activas adicionales, incluyendo otros compuestos de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden producir por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que consisten esencialmente en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado en cada caso individual depende de la naturaleza y gravedad del estado que se va a tratar y de la naturaleza del compuesto de fórmula (I) usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y formulaciones recubiertas de liberación lenta también están dentro del alcance de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácido y al fluido gástrico. Los recubrimientos resistentes al fluido gástrico adecuados comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tal como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, y cada uno de ellos contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula (I); como polvos o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden

35
25

preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el principio activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen mediante mezcla homogénea y uniforme del principio activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual, si es necesario, se conforma el producto. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos presionados se pueden producir comprimiendo el compuesto en forma fluida, tal como por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea adecuado mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o un (una pluralidad de) agente(s) tensioactivo(s)/de dispersión, en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando el compuesto que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula (I) con un agente de sabor, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de fórmula (I), que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede ser por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo la disolución resultante estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal, preferiblemente están en forma de supositorios de una sola dosis. Estos se pueden producir mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y conformando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicación tópica en la piel, preferiblemente están en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina,

polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El principio activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de parches individuales que son adecuados para un contacto íntimo a largo plazo con la epidermis del paciente. Dichos parches contienen adecuadamente el principio activo en una solución acuosa opcionalmente tamponada, disuelto y/o disperso en un adhesivo o disperso en un polímero. Una concentración adecuada de principio activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de 3% a 15%. Como posibilidad especial, el principio activo puede ser liberado como se describe, por ejemplo en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) por electrotransporte o iontoforesis.

Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus efectos beneficiosos en el metabolismo de lípidos, y son particularmente adecuados para la reducción de peso y para el mantenimiento de un peso reducido después de haberse producido la reducción de peso en mamíferos, y como agente anoréxicos. Los compuestos se distinguen por su baja toxicidad y sus pocos efectos secundarios.

Los compuestos se pueden usar solos o combinados con otros principios activos reductores de peso o anoréxicos. Se mencionan principios activos anoréxicos adicionales de este tipo, por ejemplo en la "Rote Liste", capítulo 01 en los agentes reductores de peso/supresores de apetito, y también pueden incluir principios activos que aumentan la recuperación de energía del organismo, y así conducen a la reducción de peso, o aquellos que influyen en el metabolismo general del organismo de modo que una mayor ingestión de calorías no conduce a un aumento de los depósitos de grasa y una ingestión de calorías normal conduce a una reducción de los depósitos de grasa del organismo. Los compuestos son adecuados para la profilaxis, y en particular, para el tratamiento del peso excesivo u obesidad. Los compuestos son adecuados además para la profilaxis, y en particular para el tratamiento de la diabetes de tipo II, de la arteriosclerosis y para normalizar el metabolismo lipídico y para el tratamiento de la hipertensión. Los compuestos actúan como agonistas del receptor de melanocortina y también son adecuados para el tratamiento de trastornos del bienestar y otras indicaciones psiquiátricas tales como, por ejemplo, depresiones, estados de ansiedad, neurosis de ansiedad, esquizofrenia y para el tratamiento de trastornos asociados con el ritmo circadiano y para el tratamiento toxicomanías.

Adicionalmente son adecuados para el tratamiento del cáncer, artritis,

trastornos del sueño, apnea del sueño, y trastornos sexuales femeninos y masculinos, inflamaciones, acné, pigmentación de la piel, del síndrome metabólico, trastornos del metabolismo de esteroides, enfermedades cutáneas, psoriasis, micosis, enfermedades neurodegenerativas y enfermedad de Alzheimer.

5 En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de fórmula I se pueden administrar combinados con una o más sustancias farmacológicamente activas distintas que se seleccionan, por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiobesidad, principios activos que bajan la tensión sanguínea, agentes reductores de lípidos, y principios activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones producidas por
10 la diabetes o asociadas con la diabetes.

Los antidiabéticos adecuados incluyen insulinas, amilina, derivados de GLP-1 y GLP-2, tales como por ejemplo, los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, y principios activos hipoglucémicos activos por vía oral.

Los principios activos hipoglucémicos activos por vía oral preferiblemente
15 comprenden sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de la glucosidasa, antagonistas del receptor de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes de apertura de los canales de potasio tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, activadores de la quinasa del receptor de
20 insulina, inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, por ejemplo, inhibidores de glucógeno-fosforilasa, moduladores de la absorción de glucosa y excreción de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo lipídico, tales como principios activos antihiperlipidémicos y principios activos antilipidémicos, por ejemplo, reductores de la HMGCoA reductasa,
25 inhibidores del transporte de colesterol/absorción de colesterol, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares o inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP), compuestos que reducen la ingestión de alimento, agonistas de PPAR y RXR y principios activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

30 En una realización de la invención, los presentes compuestos se administran combinados con insulina.

En una realización adicional, los compuestos presentes se administran combinados con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibornurida o gliclazida.

35 En otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con

una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

Todavía en otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida.

5 Todavía en una realización adicional, los presentes compuestos se administran combinados con una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular la 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

10 En una realización adicional, los presentes compuestos se administran combinados con un inhibidor de α -glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con un principio activo que actúa en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, gliplizida, gliclazida o repaglinida.

15 Todavía en otra realización, los presentes compuestos se administran combinados con un principio activo antihiperlipidémico o un principio activo antilipidémico tal como, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, probucol, ezetimiba o dextrotiroxina.

20 En una realización adicional, los presentes compuestos se administran combinados con uno o más de los compuestos mencionados, por ejemplo, combinados con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, rapaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

Los compuestos de la invención se pueden administrar adicionalmente combinados con uno o más agentes antiobesidad o principios activos reguladores del apetito.

30 Los principios activos de estos tipos se pueden seleccionar del grupo que consiste en agonistas de CART, antagonistas de NPY, antagonistas de MCH, antagonistas de orexina, antagonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, moduladores de 5HT, inhibidores de MAO, agonistas de bombesina,

35

78
79

antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de proteínas desacopladoras 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de dopamina (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, 5 moduladores de la proteína estimuladora de acilación (ASP), moduladores de PPAR, moduladores de RXR, agonistas de hCNTF o agonistas de TR- β .

En una realización de la invención, el agente antiobesidad es leptina o leptina modificada.

En otra realización, el agente antiobesidad es dexamfetamina o amfetamina.

10 En otra realización, el agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

Todavía en otra realización, el agente antiobesidad es sibutramina o los metabolitos mono y bisdesmetilados de la sibutramina.

En una realización adicional, el agente antiobesidad es orlistat.

15 En otra realización, el agente antiobesidad es mazindol, dietilpropion o fentermina.

Los presentes compuestos se puede administrar adicionalmente combinados con uno o más principios activos antihipertensivos. Son ejemplos de principios activos antihipertensivos bloqueadores beta tales como alprenolol, atenol, timolol, plndolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) 20 tales como, por ejemplo, benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramprilo, bloqueadores del canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo, y bloqueadores alfa tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina. Además, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Gennaro, 25 editor, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Se entenderá que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas distintas, se deben considerar cubiertas por el alcance de la protección de la presente invención.

30 La eficacia de los compuestos se ensayó como sigue:

Modelo del ensayo biológico:

El efecto anoréxico se ensayó en ratones NMRI hembra. Después de retirar el alimento durante 24 horas, se administró el producto de ensayo por alimentación con sonda. Los animales se alojaron individualmente con acceso libre a agua para beber y 35 se les ofreció leche condensada 30 minutos después de administrar el producto. Se

determinó el consumo de leche condensada cada media hora durante 7 horas, y se observó el bienestar general de los animales. Se comparó la medición del consumo de leche con los animales testigo tratados con vehículo.

5 **Tabla 1: Efecto anoréxico medido como reducción del consumo de leche acumulativo de animales tratados con animales testigo.**

Ejemplo	Dosis oral [mg/kg]	Número de animales/ consumo de leche acumulativo de animales tratados N/[ml]	Número de animales/ consumo de leche acumulativo de animales testigo N/[ml]	Reducción del consumo de leche acumulativo como % del testigo
2	50	10/4,90	10/5,48	11

Es evidente a partir de la tabla, que los compuestos de fórmula I muestran un buen efecto anoréxico, y por lo tanto son muy adecuados como agentes antiobesidad.

10 Los ejemplos y métodos de preparación detallados a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin restringirla.

Procedimientos generales

Los materiales de partida usados en la síntesis se adquirieron en proveedores de productos químicos tales como Aldrich, Acros, Sigma, Fluka, Nova Biochem, Advanced Chemtech, Bachem, Lancaster y otras compañías.

15 Durante la síntesis, los grupos funcionales de los derivados de aminoácidos usados se protegieron mediante grupos protectores para prevenir las reacciones secundarias durante las etapas de acoplamiento. Se describen ejemplos de grupos protectores adecuados y su uso en The Peptides, véase antes, 1981 y en vol. 9, Udenfriend and Meienhofer (editors) 1987 (incorporados en la presente memoria por referencia).

20 Los compuestos de la invención se prepararon usando métodos generales de síntesis en fase sólida. Dichos métodos son descritos por ejemplo, por Steward y Young en Solid Phase Peptide Synthesis (Freeman & Co., San Francisco 1969) (incorporado en la presente memoria por referencia).

25 Salvo que se indique lo contrario, los compuestos se sintetizaron usando resina TentaGel HL12019 (Rapp Polymere, Tübingen). Este polímero disponible en el comercio contiene un conector bromoacetal. Este tipo de acoplamiento se puede incorporar en todos los tipos de hidrox-TentaGel por el procedimiento descrito por Vojkovsky, T. et al., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3162-3163, y Patek, M., presentation at

Combinatorial Chemistry 2000, London, 11.-14.7. 2000 (incorporada en la presente memoria por referencia).

En la primera etapa de la síntesis (esquema sintético general, véase el esquema 1), se usó amina en DMSO para sustituir el bromo del conector bromoacetal a una temperatura alta. Se acopló el aminoácido protegido con Fmoc a la amina
5 secundaria formada de este modo en el polímero. El acoplamiento se llevó a cabo usando DIC/HOAt o HATU/DIEA, normalmente en DMF. El acoplamiento se llevó a cabo a temperatura ambiente (T.a.) durante 16 horas, o a 55°C durante 4-5 horas. La eliminación de la protección del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina en DMF al
10 50% (5 + 15 minutos). La sustitución se puede determinar midiendo la cantidad de Fmoc liberado a partir de la absorbancia de la solución a 302 nm después de eliminar la protección, el volumen del líquido de lavado y el peso de polímero usado en la síntesis de acuerdo con la descripción de Krchnak, V. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.* 53 (1988) 2542 (incorporada en la presente memoria por referencia).

15 Después, el grupo amino libre en la estructura unida a la fase sólida se acopló con Fmoc-beta-alanina (o Fmoc-alfa-aminoácido o beta-aminoácido sustituido). El acoplamiento se llevó a cabo con N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) en presencia de HOBt, normalmente en DMF. Se controló que el acoplamiento se completara mediante el ensayo con ninhidrina.

20 La eliminación de la protección del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina en DMF al 50% durante 5 + 15 minutos. Se midió la cantidad de Fmoc liberado a partir de la absorbancia de la solución a 302 nm después de eliminar la protección, el volumen del líquido de lavado y el peso de polímero usado en la síntesis.

Después, el grupo amino libre en la estructura unida a la fase sólida se sulfoniló
25 con hasta 2 equivalentes de un cloruro de sulfonilo/DIEA en DCM o acetonitrilo.

Se controló que la sulfonilación se completara mediante el ensayo con ninhidrina.

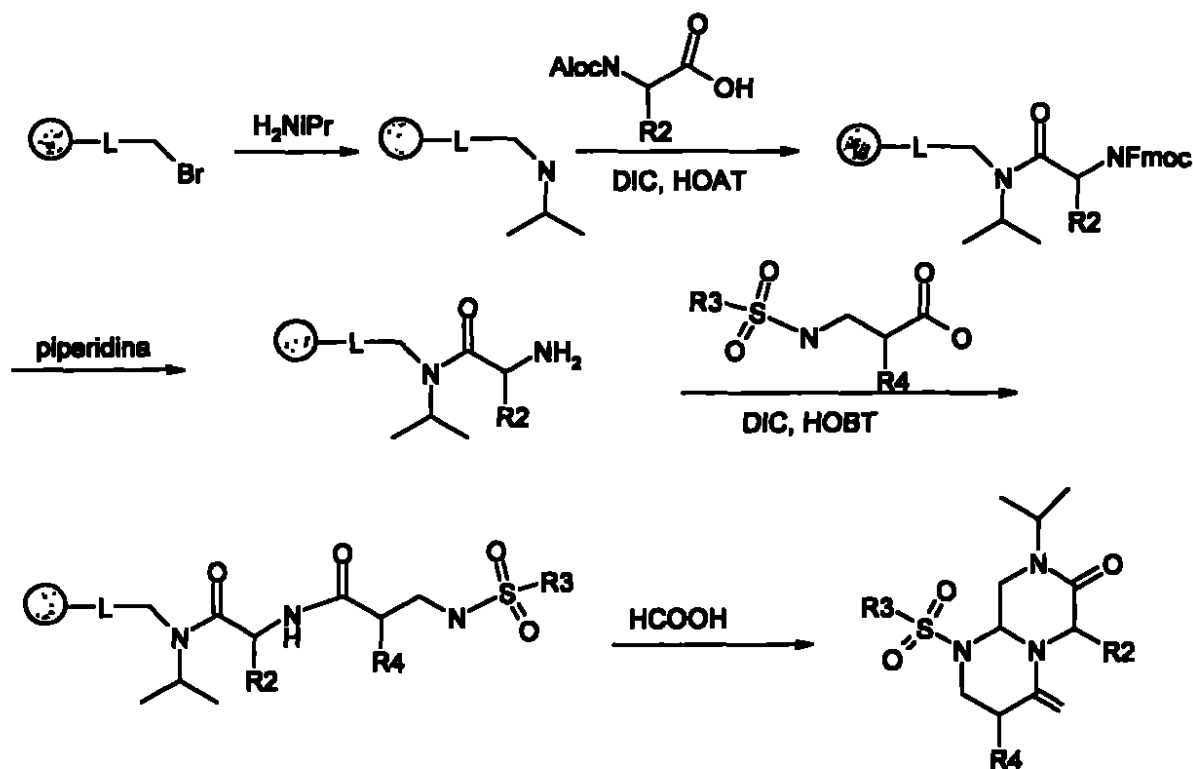
Después de completar el montaje del precursor del compuesto lineal en el polímero, se lavó la fase sólida sucesivamente con DMF y DCM o THF y se secó a
30 vacío.

El compuesto deseado experimenta escisión con ciclación con ácido fórmico a temperatura ambiente durante 18-24 horas, a 50°C durante 6 horas, o mediante una combinación de las dos condiciones. Se filtró el polímero y se lavó con DCM o ácido fórmico. El líquido de lavado se introdujo en la solución de ácido fórmico. La solución
35 se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y acetonitrilo y se liofilizó.

El compuesto seco se purificó por HPLC con un gradiente adecuado de TFA en agua al 0,1% y acetonitrilo (ACN). Después de recoger el pico que contenía el producto sintético deseado, la solución del compuesto se liofilizó. Para confirmar que se había sintetizado el compuesto correcto, el compuesto se sometió a una determinación cualitativa con el espectro de masas por electropulverización (CL/EM) y/o un análisis por RMN.

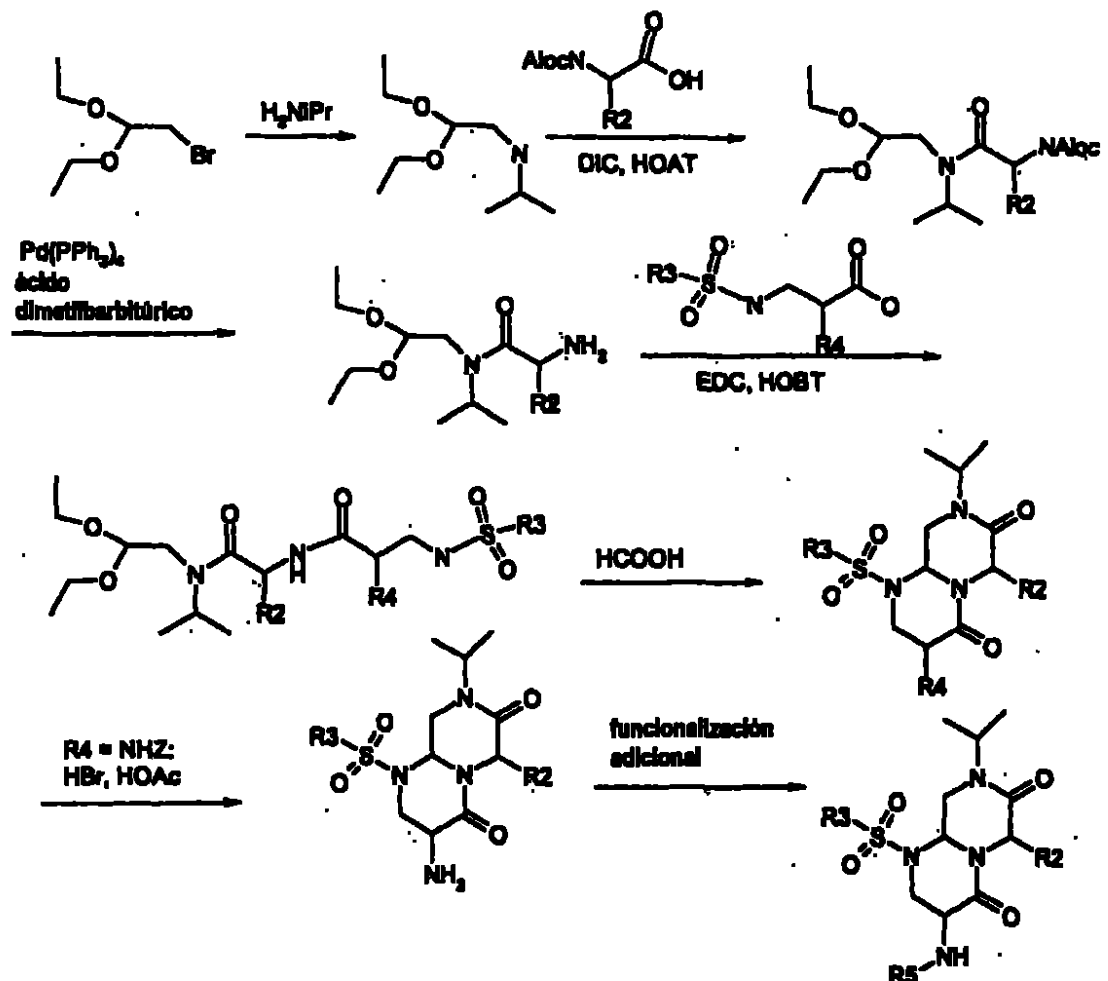
Para el análisis por HPLC, se analizó una muestra del compuesto usando un sistema de HPLC Beckman (que consistía en el sistema de alimentación de disolvente 126, el módulo de detector programable 166 y el autoinyector 507e, y controlado por el equipo de datos con el software Gold Nouveau) con una columna YMC ODS-AM 4,6 x 250 mm (S-5 (5 µm), YMC, Inc. Wilmington, NC, EE.UU.) a 230 nm. Con este ajuste, se usó un caudal de 1 ml/min y un gradiente de agua/tampón con TFA al 0,1% y ACN (calidad para HPL) como eluyente.

Esquema 1:



Los compuestos también se pueden preparar en solución de forma análoga a la síntesis descrita en la resina (esquema 2). En lugar de la resina funcionalizada, en la primera etapa se hace reaccionar el 2-bromo-1,1-dietoxietano con una amina primaria.

Esquema 2:



El producto resultante se hace reaccionar con el aminoácido de forma análoga a la síntesis en fase sólida. En lugar de Fmoc, se puede usar como grupo protector de amino para el aminoácido, el grupo protector alloxycarbonilo (Aloc) que se introduce (Aloc-Cl, trietilamina) y elimina ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, ácido dimetilbarbitúrico) por métodos conocidos en la bibliografía.

El ácido amino-carboxílico con el radical R_4 se hace reaccionar con el cloruro de sulfonilo en presencia de trietilamina. El ácido carboxílico libre se acopla por el método de la carbodiimida (EDC , HOBT) a la amina libre que se ha obtenido por eliminación del grupo Aloc.

La ciclación ácida del precursor lineal obtenido de esta forma y posterior funcionalización se lleva a cabo de forma análoga a la descripción anterior.

Para purificar el producto, se disolvió una muestra de la sustancia bruta liofilizada en una mezcla de TFA acuoso al 0,1% de concentración con acetonitrilo al 10-50% o en ácido acético. La solución del compuesto normalmente se filtró por una

5 jeringa conectada a un filtro ACRODISC 13 CR PTFE 0,45 μ m (Gelman Sciences; Ann Arbor, MI, EE.UU.). Se inyectó un volumen adecuado de la solución del compuesto filtrada en una columna C 18 semipreparativa (YMC ODS-AM, S-5 (5 μ m), 20 x 150 mm, YMC, Inc., Wilmington, NC, EE.UU.) . Se mantuvo un caudal de un gradiente de
10 agua/ tampón con TFA al 0,1% y ACN (calidad para HPL) como eluyente mediante un HPLC Beckman SYSTEM GOLD (System Gold, módulo de disolvente programable 126 y módulo detector programable 166, controlado por el software SYSTEM GOLD). La elución del compuesto se controló por detección UV a 230 ó 280 nm. Después de identificar el pico del compuesto que se iba a sintetizar por CL/EM, se recogió el compuesto, se liofilizó y se sometió a ensayo biológico.

15 Después de purificar, los compuestos con grupos básicos se obtuvieron en forma de trifluoroacetatos. Los hidroclouros de estos compuestos se pueden preparar fácilmente tratando el trifluoroacetato del compuesto con un exceso de HCl/dioxano. Después de evaporar los disolventes, el hidrocloruro del compuesto se precipitó con éter dietílico y se aisló por filtración.

20 Se llevó a cabo la CL/EM con PE Sciex API 150EX y el software Sciex MassChrom equipado con un manipulador de líquidos Gilson 215, dos módulos de líquidos Shimadzu LC-10AD, un detector Shimadzu SPD-10A, una columna Keystone Betasil C-18 (2 x 30 mm, 3 μ m, caudal del gradiente de acetonitrilo/agua/TFA al 0,1% 0,7 ml/min) en modo ES+.

Para el análisis de RMN, las muestras se midieron en DMSO- d_6 (Aldrich) con un aparato Bruker Avance DPX 300.

Abreviaturas

25 Salvo que se indique lo contrario, las abreviaturas en los siguientes ejemplos tienen los siguientes significados:

ACN = acetonitrilo

Aloc = aliloxycarbonilo

DIC = diisopropilcarbodiimida

EDC = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

30 FMOC = 9-fluorenilmetiloxycarbonilo

DCE = 1,2-dicloroetano

DIEA = diisopropiletilamina

NaBH₃CN = cianoborohidruro sódico

DMAP = N,N-dimetilaminopiridina

35 DMF = N,N-dimetilformamida

85

- 19 -

THF = tetrahidrofurano

DIC = diisopropilcarbodiimida

DMSO = dimetilsulfóxido

DCM = diclorometano (también denominado cloruro de metileno)

5 HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

HOAt = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HATU = hexafluorofosfato de dimetilamino([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilendimetil-amonio

HOAc = ácido acético

10 Et₃N = trietilamina

HCl = ácido clorhídrico

HBr = ácido bromhídrico

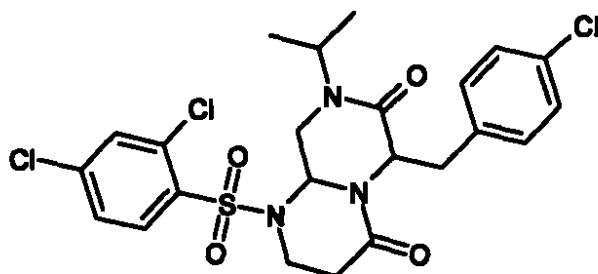
HPLC = cromatografía líquida de alta eficacia

15 Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención con más detalle, sin restringirla a los productos y realizaciones descritos en los ejemplos.

Ejemplo 1

8-(4-Clorobencil)-1-(2,4-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

25 Se lavaron 0,5 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de isopropilamina 2 M (reactivo 1) en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

30 Se acopló la Fmoc-4-clorofenilalanina (reactivo 2) (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero con HOAt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2-0,3 M. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

Después se acopló la Fmoc-beta-alanina (3 equivalentes) con HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

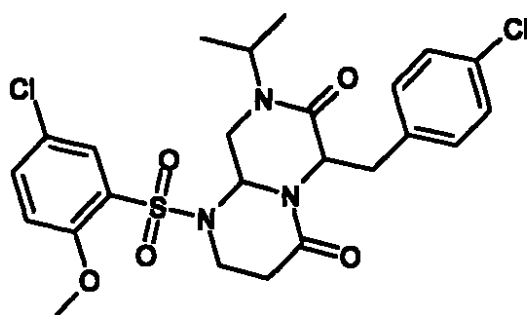
5 El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con DCM, y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2,4-diclorobencenosulfonilo (reactivo 3) y 3 equivalentes de DIEA en acetonitrilo (concentración final: 0,1-0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con DCM y se secó a vacío.

10 Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. En este caso se usó el sistema y los procedimientos descritos en "Procedimientos generales". PM = 543,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 544,3.

Ejemplo 2

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

20 Estructura:



Se lavaron 0,3 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de isopropilamina 2 M (reactivo 1) en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

25 Se acopló la Fmoc-(S)-4-clorofenilalanina (reactivo 2) (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero con HATU (3 equivalentes) y DIEA (9 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2-0,3 M. La mezcla de reacción se dejó a 55°C durante 4 horas. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se

elimino con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

Después se acopló la Fmoc-beta-alanina (3 equivalentes) con HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

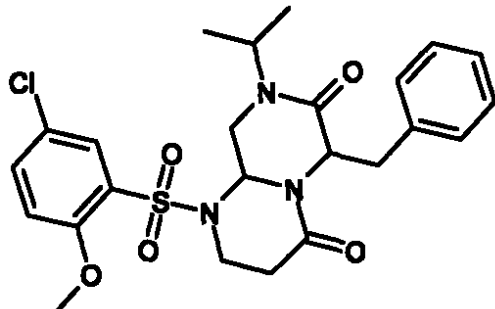
El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con DCM y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo (reactivo 3) y 3 equivalentes de DIEA en acetonitrilo (concentración final: 0,1-0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con THF y se secó a vacío.

Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. En este caso se usó el sistema y los procedimientos descritos en "Procedimientos generales". PM = 539,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 540,3.

Ejemplo 3

6-Bencil-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



Se lavaron 0,3 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de isopropilamina 2 M en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

Se acopló la Fmoc-(S)-4-fenilalanina (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero con HATU (3 equivalentes) y DIEA (9 equivalentes) en DMF. La

concentración final era 0,2-0,3 M. La mezcla de reacción se dejó a 55°C durante 4 horas. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

Después se acopló la Fmoc-beta-alanina (3 equivalentes) con HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

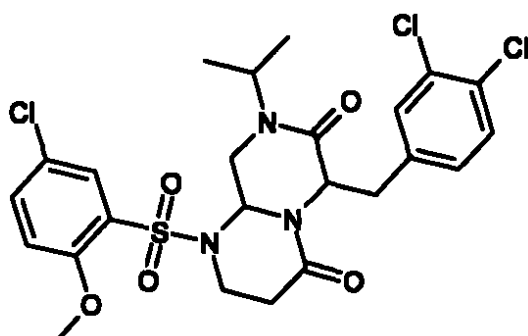
El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con DCM y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2-metoxi-5-clorobenzenosulfonilo y 3 equivalentes de DIEA en acetonitrilo (concentración final: 0,1-0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con THF y se secó a vacío.

Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. En este caso se usó el sistema y los procedimientos descritos en "Procedimientos generales". PM = 505,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 506,3.

20 Ejemplo 4

1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



25 Se lavaron 0,3 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de isopropilamina 2 M en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

Se acopló la Fmoc-(S)-3,4-diclorofenilalanina (3 equivalentes) a la amina

secundaria en el polímero con HATU (3 equivalentes) y DIEA (9 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2-0,3 M. La mezcla de reacción se dejó a 55°C durante 4 horas. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

- 5 Después se acopló la Fmoc-beta-alanina (3 equivalentes) con HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

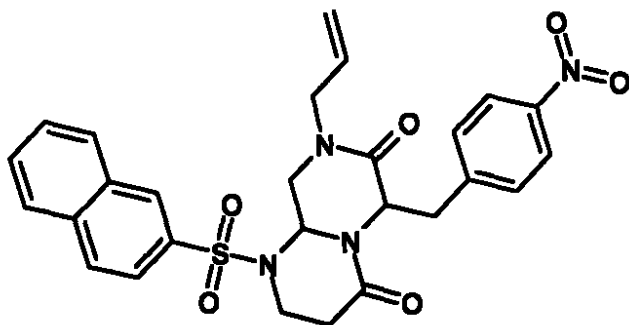
- 10 El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con DCM y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo y 3 equivalentes de DIEA en acetonitrilo (concentración final: 0,1-0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con THF y se secó a vacío.

- 15 Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. En este caso se usó el sistema y los procedimientos descritos en "Procedimientos generales". PM = 573,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 574,3.
- 20

Ejemplo 5

8-Alil-1-(naftaleno-2-sulfonil)-6-(4-nitroencil)hexahidropirazino[1,2-a]-
pirimidin-4,7-diona

Estructura:



25

Se lavaron 0,3 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de alilamina 2 M en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

Se acopló la Fmoc-4-clorofenilalanina (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero con HOAt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2-0,3 M. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente toda la noche. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

Después se acopló la Fmoc-isoserina (3 equivalentes) con HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

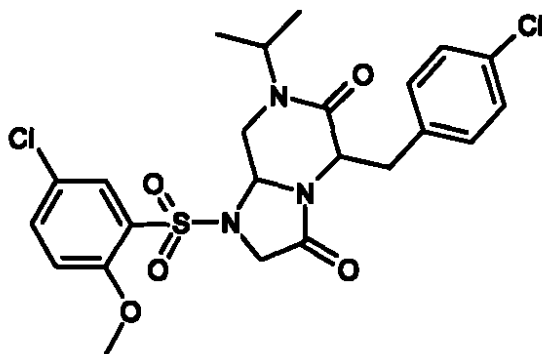
El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con DCM y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo y 3 equivalentes de DIEA en DCM (concentración final: 0,1-0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con DCM y se secó a vacío.

Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. En este caso se usó el sistema y los procedimientos descritos en "Procedimientos generales". PM = 555,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 556,3.

Ejemplo 7

5-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-7-isopropiltetrahidroimidazo[1,2-a]pirazín-3,6-diona

Estructura:



Se lavaron 0,3 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g, Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de

92
92

isopropilamina 2 M en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

Se acopló la Fmoc-4-clorofenilalanina (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero con HOAt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2-0,3 M. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente toda la noche. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

Después se acopló la Fmoc-glicina (3 equivalentes) con HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

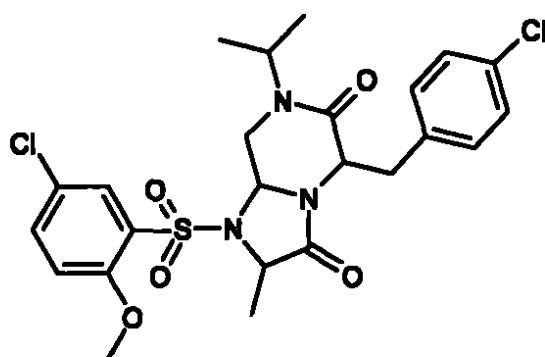
El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con acetonitrilo y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo y 3 equivalentes de DIEA en acetonitrilo (concentración final: 0,1-0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con DCM y se secó a vacío.

Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. En este caso se usó el sistema y los procedimientos descritos en "Procedimientos generales". PM = 525,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 526,3.

Ejemplo 8

5-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-7-isopropil-2-metil-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazín-3,6-diona

Estructura:



Se lavaron 0,3 g de TentaGel HL12019 (conector bromoacetal, S = 0,5 mmol/g,

Rapp Polymere, Tübingen) con DMSO. Se añadieron 20 equivalentes de solución de isopropilamina 2 M en DMSO, y la mezcla se mantuvo en un recipiente cerrado a 60°C durante 15 horas. El polímero se lavó 7 veces con DMF.

5 Se acopló la Fmoc-4-clorofenilalanina (3 equivalentes) a la amina secundaria en el polímero con HOAt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF. La concentración final era 0,2-0,3 M. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente toda la noche. El polímero se lavó 6 veces con DMF. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

10 Después se acopló la Fmoc-(R)-alanina (3 equivalentes) con HOBt (3 equivalentes) y DIC (3 equivalentes) en DMF (concentración final: aproximadamente 0,2 M) en un periodo de al menos 4 horas. El grupo protector Fmoc se eliminó con piperidina en DMF al 50% (5 + 15 minutos).

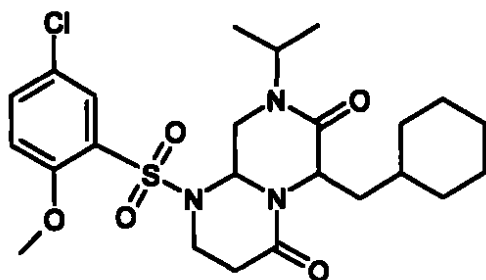
15 El polímero se lavó 5 veces con DMF y 4 veces con acetonitrilo y se mezcló con una solución de 1,5 equivalentes de cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo y 3 equivalentes de DIEA en acetonitrilo (concentración final: 0,1-0,15 M) y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas. Después se lavó 5 veces con DMF y 5 veces con DCM y se secó a vacío.

20 Para la escisión con ciclación, el polímero seco se mezcló con 10 ml de ácido fórmico y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El polímero se filtró y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se evaporaron a vacío. La sustancia bruta se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó. El compuesto del título puro se separó después de purificar por HPLC. En este caso se usó el sistema y los procedimientos descritos en "Procedimientos generales". PM = 539,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 540,3.

25 Ejemplo 9

1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-ciclohexilmetil-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 9 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-ciclohexilalanina

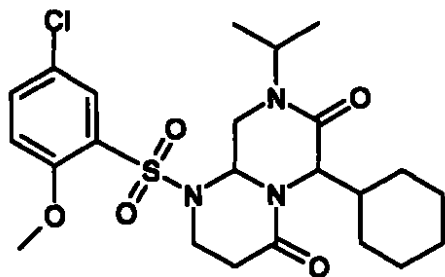
5 Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

PM = 511,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 512,3.

Ejemplo 10

1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-6-ciclohexil-8-isopropilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

10 Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 10 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

15 Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-ciclohexilglicina

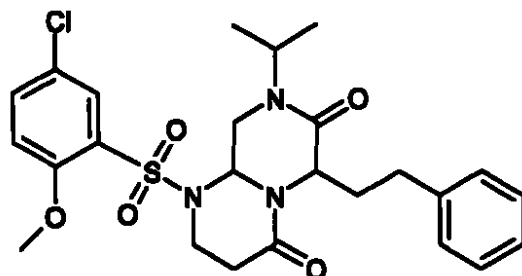
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

PM = 497,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 498,3.

Ejemplo 11

20 1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-6-fenilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



25 El compuesto en el Ejemplo 11 se sintetizó por el procedimiento descrito en el

5

Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

Ejemplo 12

Estructura:

CC1(C)C(=O)N2C(=O)N(C3=CC=C4C(=C3)C=CC=C4C5=CC=CC=C5C25)C(S(=O)(=O)c6cc(OC)c(Cl)cc6)CCN2C1=O

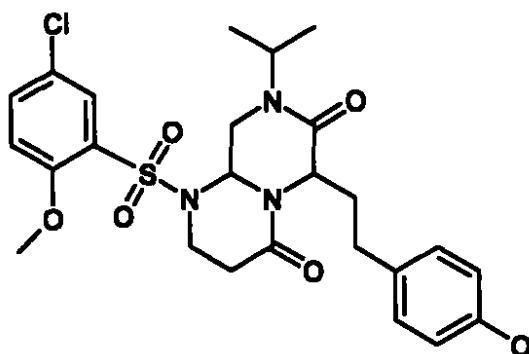
15

Reactivo 2: Fmoc-indanilglicina

PM = 531,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 532,3.

20

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 13 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

5 Reactivo 2: Fmoc-homotirosina

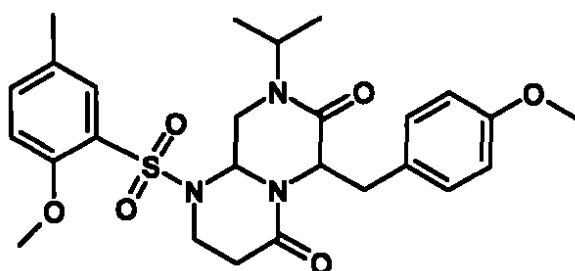
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

PM = 535,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 536,3.

Ejemplo 14

8-Isopropil-6-(4-metoxibencil)-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidro-
10 pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15 El compuesto en el Ejemplo 14 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-O-metiltirosina

Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

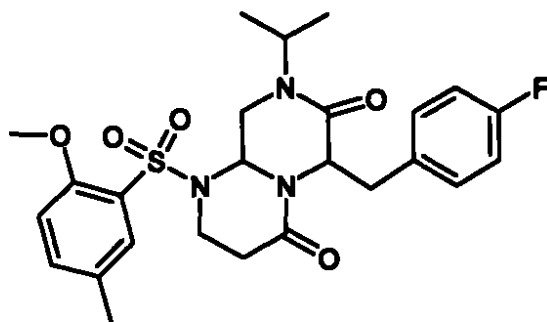
20 PM = 515,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 516,3.

Ejemplo 15

6-(4-Fluorobencil)-8-isopropil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

25



El compuesto en el Ejemplo 15 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

5 Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-fluorofenilalanina

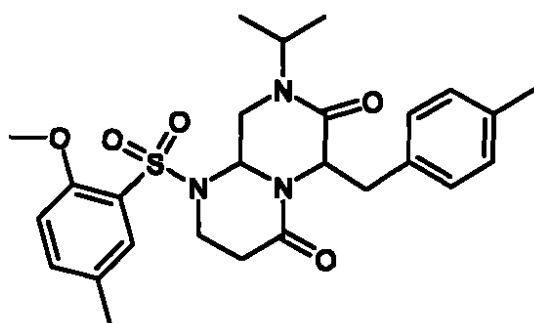
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 503,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 504,3.

Ejemplo 16

10 8-Isopropil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)-6-(4-metilbencil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15 El compuesto en el Ejemplo 16 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-metilfenilalanina

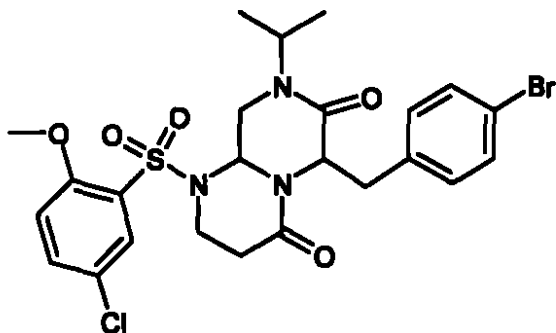
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

20 PM = 499,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 17

6-(4-Bromobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-Isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



5 El compuesto en el Ejemplo 17 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-bromofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

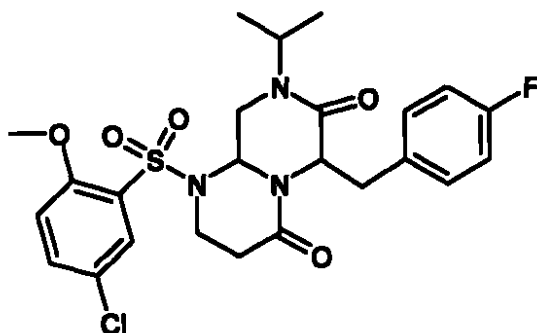
10 PM = 583,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 584,3.

Ejemplo 18

1- (5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

15



El compuesto en el Ejemplo 18 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

20 Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-fluorofenilalanina

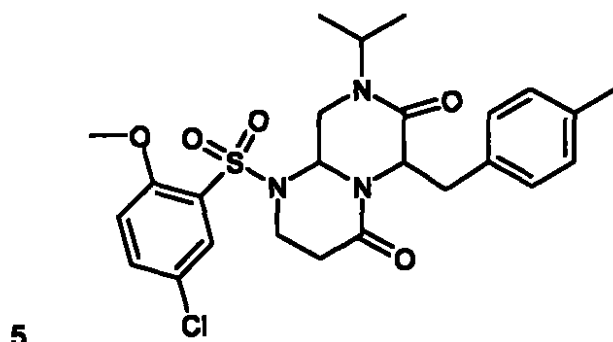
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

PM = 523,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 524,3.

Ejemplo 19

1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-metilbencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 19 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-metilfenilalanina

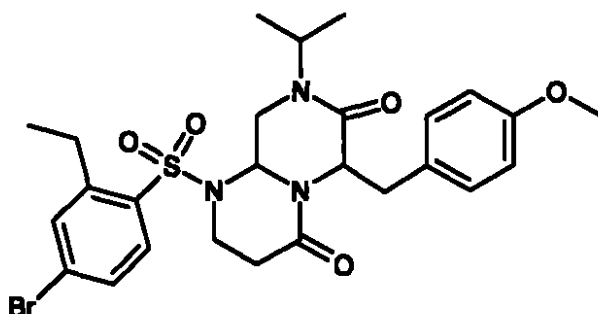
10 **Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo**

PM = 519,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 520,3.

Ejemplo 20

1-(4-Bromo-2-etilbencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-metoxibencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

15 **Estructura:**



El compuesto en el Ejemplo 20 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

20 **Reactivo 2: Fmoc-O-metiltirosina**

Reactivo 3: cloruro de 2-etil-4-bromobencenosulfonilo

PM = 577,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 578,3.

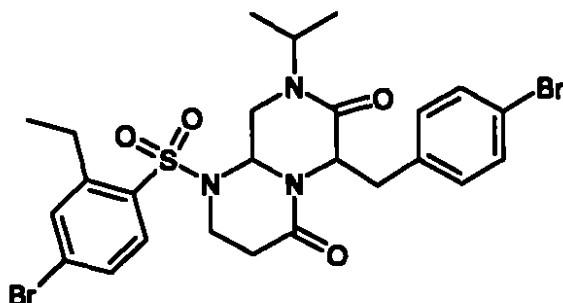
Ejemplo 21

100
100

- 34 -

**6-(4-Bromobencil)-1-(4-bromo-2-etilbencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona**

Estructura:



5 El compuesto en el Ejemplo 21 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-bromofenilalanina

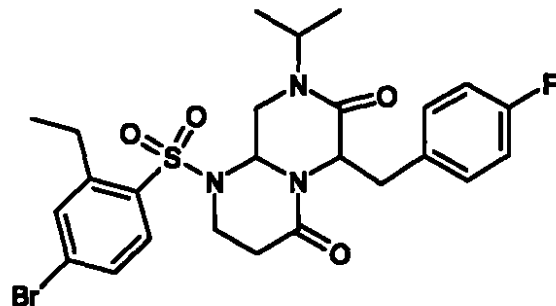
Reactivo 3: cloruro de 2-etil-4-bromobencenosulfonilo

10 PM = 625,02 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 626,4.

Ejemplo 22

**1-(4-Bromo-2-etilbencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona**

Estructura:



15

El compuesto en el Ejemplo 22 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-fluorofenilalanina

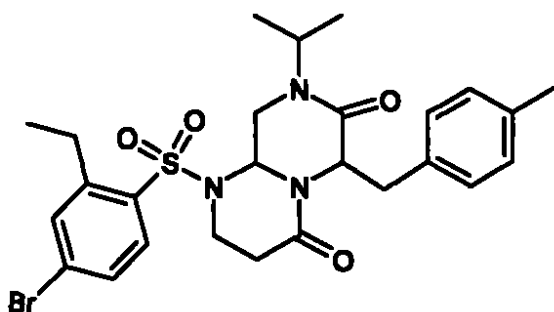
20 Reactivo 3: cloruro de 2-etil-4-bromobencenosulfonilo

PM = 565,10 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 566,3.

Ejemplo 23

**1-(4-Bromo-2-etilbencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-metilbencil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona**

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 23 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

5 Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-metilfenilalanina

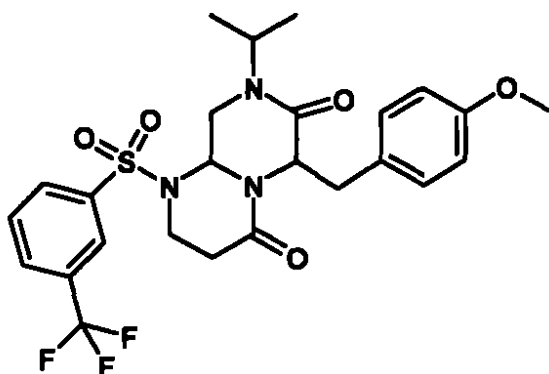
Reactivo 3: cloruro de 2-etil-4-bromobenzenosulfonilo

PM = 561,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 562,3.

Ejemplo 24

10 8-isopropil-6-(4-metoxibencil)-1-(3-trifluorometilbenzenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15 El compuesto en el Ejemplo 24 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-O-metiltirosina

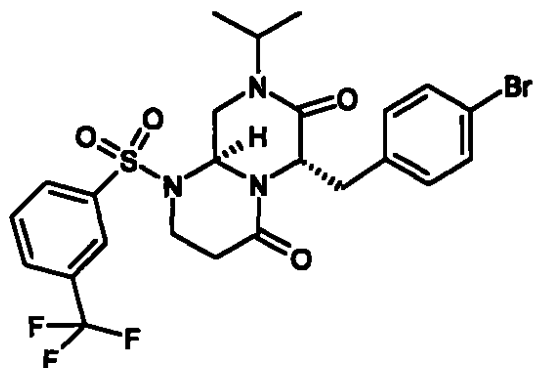
Reactivo 3: cloruro de 3-trifluorometilbenzenosulfonilo

PM = 539,17 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 540,3.

20 Ejemplo 25

6-(4-Bromobencil)-8-isopropil-1-(3-trifluorometilbenzenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 25 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

5 **Reactivo 1: isopropilamina**

Reactivo 2: Fmoc-4-bromofenilalanina

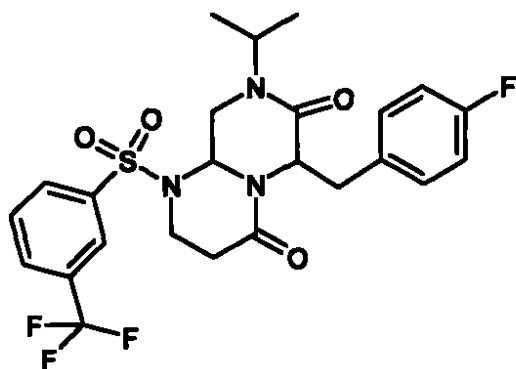
Reactivo 3: cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo

PM = 587,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 588,3.

Ejemplo 26

10 **6-(4-Fluorobencil)-8-isopropil-1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona**

Estructura:



15 El compuesto en el Ejemplo 26 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-fluorofenilalanina

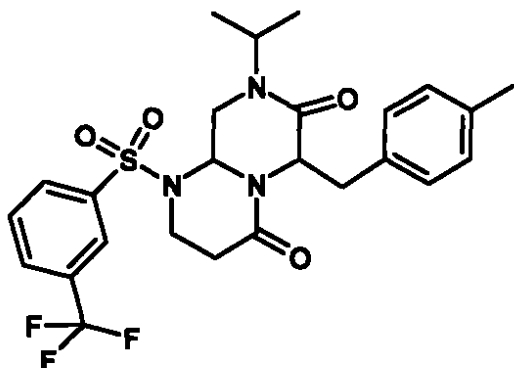
Reactivo 3: cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo

PM = 527,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 528,3.

20 **Ejemplo 27**

8-Isopropil-6-(4-metilbencil)-1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 27 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

5

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-metilfenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo

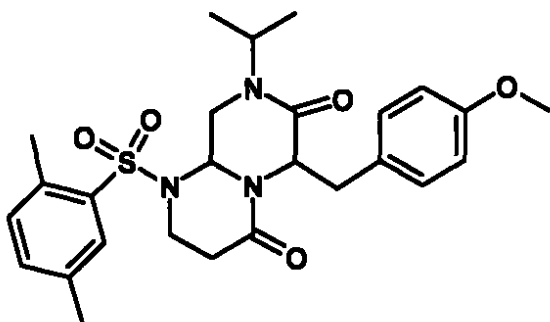
PM = 523,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 524,3.

Ejemplo 28

10

1-(2,5-Dimetilbencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-metoxibencil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15

El compuesto en el Ejemplo 28 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-O-metiltirosina

Reactivo 3: cloruro de 2,5-dimetilbencenosulfonilo

20

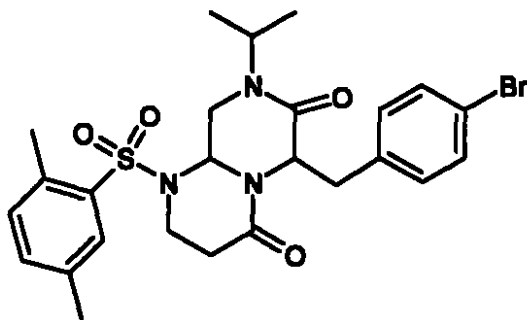
PM = 499,21 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 500,3.

Ejemplo 29

6-(4-Bromobencil)-1-(2,5-dimetilbencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-

[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



5 El compuesto en el Ejemplo 29 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-bromofenilalanina

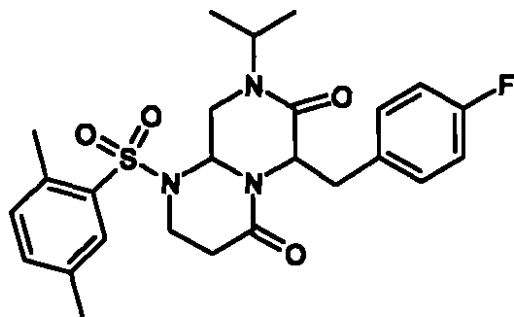
Reactivo 3: cloruro de 2,5-dimetilbencenosulfonilo

PM = 547,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 548,3.

10 **Ejemplo 30**

1-(2,5-Dimetilbencenosulfonil)-6-(4-fluorobencil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15 El compuesto en el Ejemplo 30 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-fluorofenilalanina

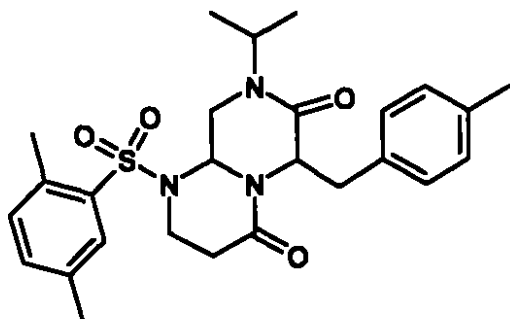
Reactivo 3: cloruro de 2,5-dimetilbencenosulfonilo

20 PM = 487,19 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 488,3.

Ejemplo 31

1-(2,5-Dimetilbencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-metilbencil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 31 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

5

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-metilfenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2,5-dimetilbencenosulfonilo

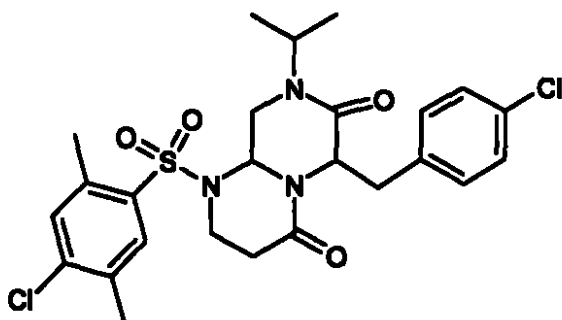
PM = 483,22 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 484,3.

Ejemplo 32

10

6-(4-Clorobencil)-1-(4-cloro-2,5-dimetilbencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15

El compuesto en el Ejemplo 32 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 4-cloro-2,5-dimetilbencenosulfonilo

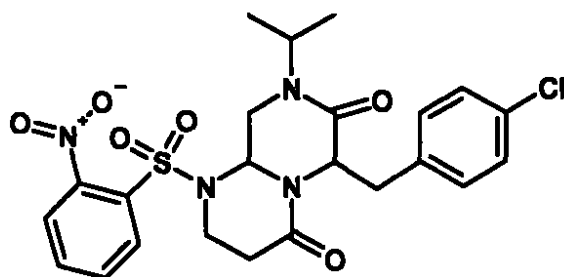
20

PM = 537,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 538,3.

Ejemplo 33

6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2-nitrobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 33 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
5 Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

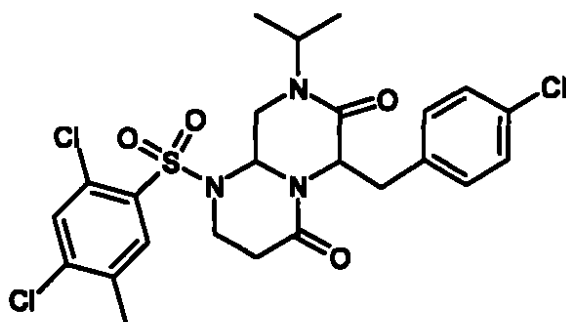
Reactivo 3: cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo

PM = 520,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 521,3.

10 Ejemplo 34

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15

El compuesto en el Ejemplo 34 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

20 Reactivo 3: cloruro de 2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonilo

PM = 557,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 558,3.

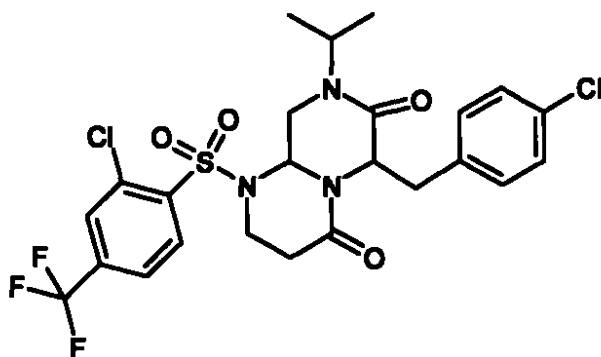
Ejemplo 35

6-(4-Clorobencil)-1-(2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonil)-8-
isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

107
107

- 41 -

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 35 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

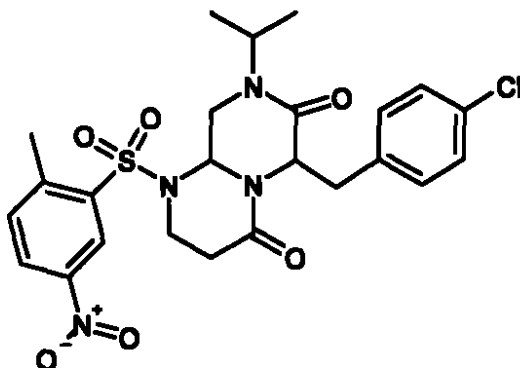
Reactivo 3: cloruro de 2-cloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo

PM = 557,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 578,3.

Ejemplo 36

6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2-metil-5-nitrobencenosulfonil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15

El compuesto en el Ejemplo 36 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2-metil-5-nitrobencenosulfonilo

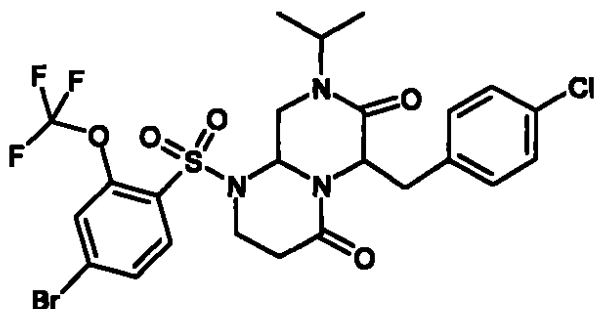
PM = 534,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 535,3.

Ejemplo 37

20

1-(4-Bromo-2-trifluorometoxibencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)-8-isopropil-hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



5

El compuesto en el Ejemplo 37 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

10 Reactivo 3: cloruro de 4-bromobenceno-2-trifluorometoxisulfonilo

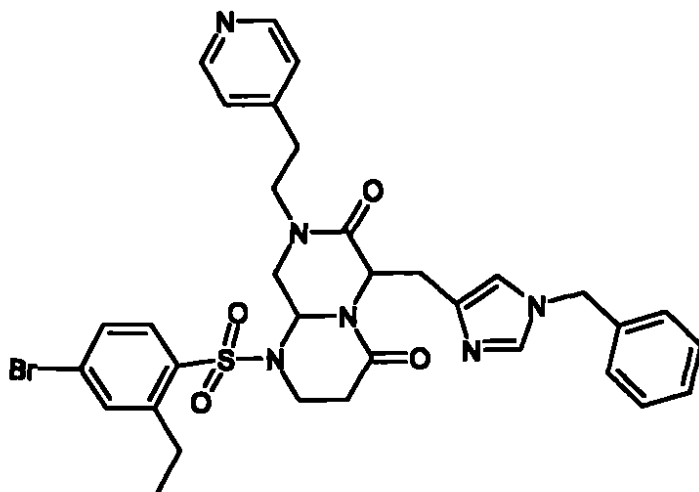
PM = 637,03 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 638,4.

Ejemplo 38

6-(1-Bencil-1H-imidazol-4-ilmetil)-1-(4-bromo-2-etilbencenosulfonil)-8-(2-piridin-4-il-etil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

15

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 38 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

20

Reactivo 1: 2-(4-piridilo)etilamina

109
109

- 43 -

Reactivo 2: Fmoc-histidina(bencilo)

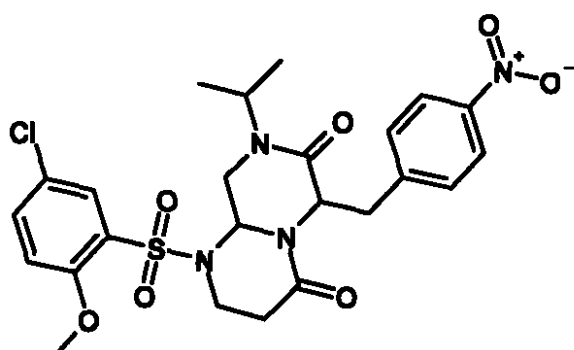
Reactivo 3: cloruro de 4-bromo-2-etilbencenosulfonilo

PM = 690,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 691,4.

Ejemplo 39

5 1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-nitrobencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10 El compuesto en el Ejemplo 39 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-nitrofenilalanina

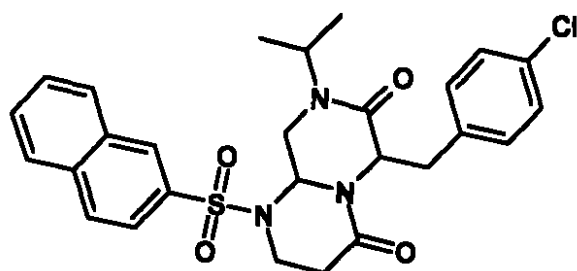
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

PM = 550,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 551,3.

15 Ejemplo 40

6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(naftaleno-2-sulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 40 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2-naftilsulfonilo

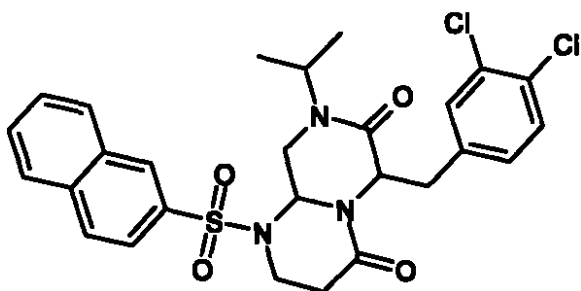
PM = 525,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 526,3.

Ejemplo 41

6-(3,4-Diclorobencil)-8-isopropil-1-(naftaleno-2-sulfonyl)hexahidropirazino[1,2-a]-
pirimidin-4,7-diona

5

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 41 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

10

Reactivo 2: Fmoc-3,4-diclorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2-naftilsulfonyl

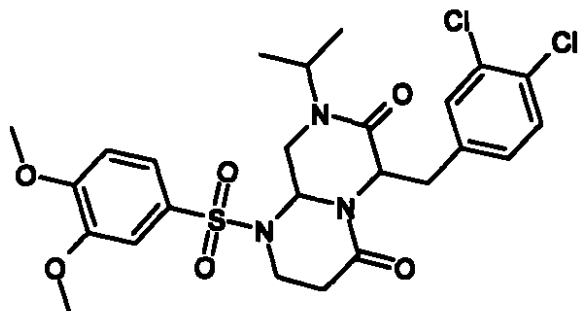
PM = 559,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 560,3.

Ejemplo 42

6-(3,4-Diclorobencil)-1-(3,4-dimetoxibencenosulfonyl)-8-isopropilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

15

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 42 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

20

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-3,4-diclorofenilalanina

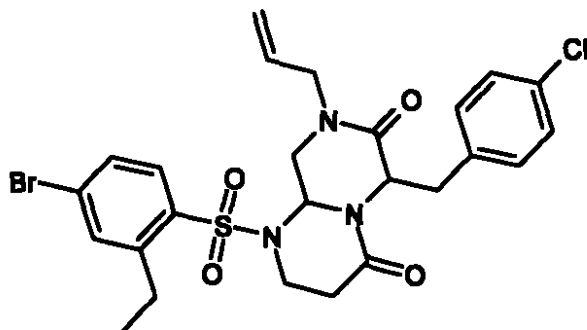
Reactivo 3: cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonyl

PM = 569,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 570,3.

Ejemplo 43

**8-Alil-1-(4-bromo-2-etilbencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)hexahidropirazino-
[1,2-a]pirimidin-4,7-diona**

Estructura:



5

El compuesto en el Ejemplo 43 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: alilamina

10 Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

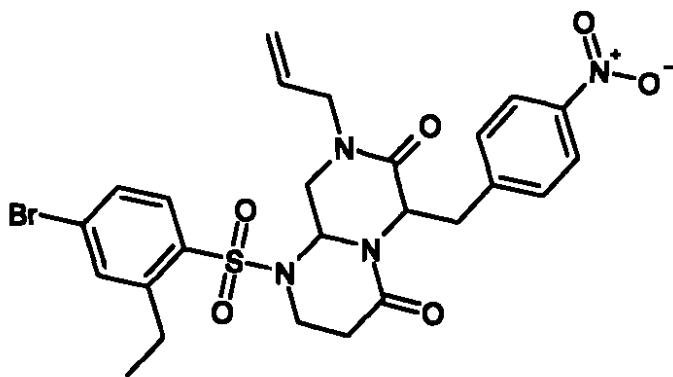
Reactivo 3: cloruro de 2-etil-4-bromobencenosulfonilo

PM = 579,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 580,3.

Ejemplo 44

15 **8-Alil-1-(4-bromo-2-etilbencenosulfonil)-6-(4-nitrobencil)hexahidropirazino-
[1,2-a]pirimidin-4,7-diona**

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 44 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: alilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-nitrofenilalanina

MF
112

- 46 -

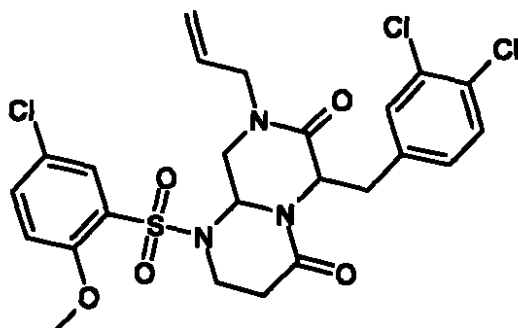
Reactivo 3: cloruro de 2-etil-4-bromobenzenosulfonilo

PM = 590,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 591,3.

Ejemplo 45

5 8-Alil-1-(5-cloro-2-metoxibenzenosulfonil)-6-(3,4-diclorobencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 45 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

10 Reactivo 1: alilamina

Reactivo 2: Fmoc-3,4-diclorofenilalanina

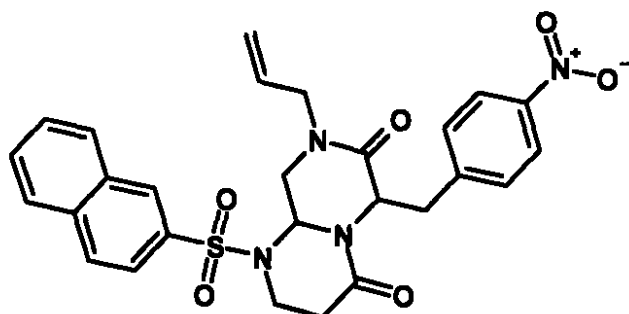
Reactivo 3: cloruro de 5-cloro-2-metoxibenzenosulfonilo

PM = 571,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 572,3.

Ejemplo 46

15 8-Alil-1-(naftaleno-2-sulfonil)-6-(4-nitrobenzyl)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

El compuesto en el Ejemplo 46 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: alilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-nitrofenilalanina

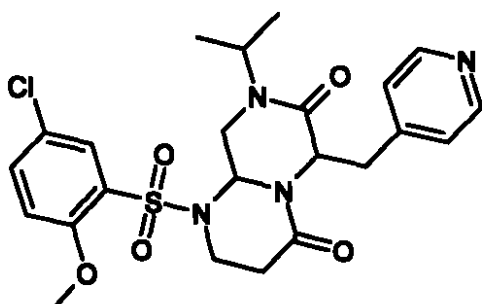
Reactivo 3: cloruro de 2-naftilsulfonilo

PM = 534,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 535,3.

Ejemplo 47

- 5 1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-8-piridin-4-ilmetilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



- 10 El compuesto en el Ejemplo 47 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-piridilalanina

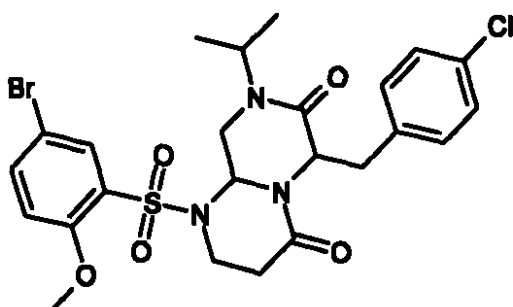
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

- 15 PM = 506,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 507,3.

Ejemplo 48

- 1-(5-Bromo-2-metoxibencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

- El compuesto en el Ejemplo 48 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

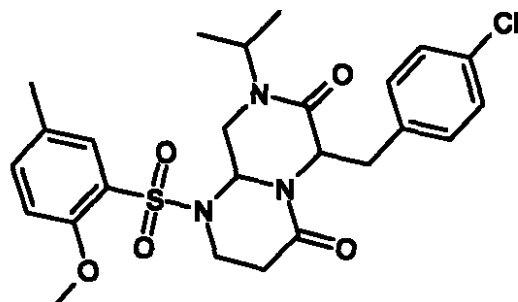
Reactivo 3: 5-bromo-2-metoxibencenosulfonilo

PM = 583,05 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 584,3.

Ejemplo 49

5 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 49 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

10 Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

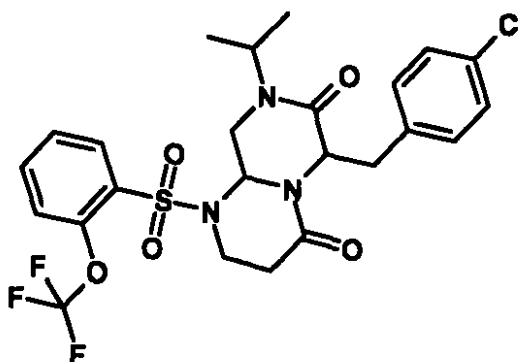
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 519,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 520,3.

Ejemplo 50

15 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2-trifluorometoxibencenosulfonil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 50 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

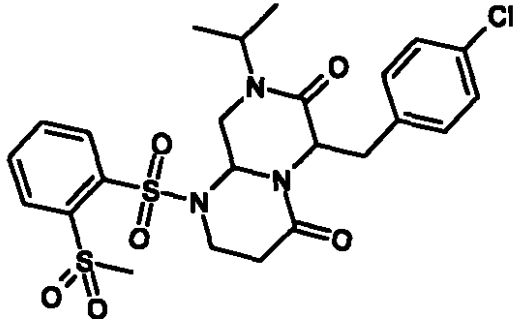
Reactivo 3: cloruro de 2-trifluorometoxibencenosulfonilo

PM = 559,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 580,3.

Ejemplo 51

5 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2-metanosulfonilbencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10 El compuesto en el Ejemplo 51 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

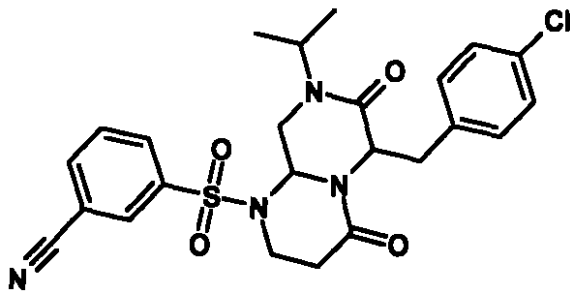
Reactivo 3: cloruro de 2-metilsulfonilbencenosulfonilo

PM = 553,11 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 554,3.

15 **Ejemplo 52**

3-[6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxohexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-1-sulfonil]benzonitrilo

Estructura:



20

El compuesto en el Ejemplo 52 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

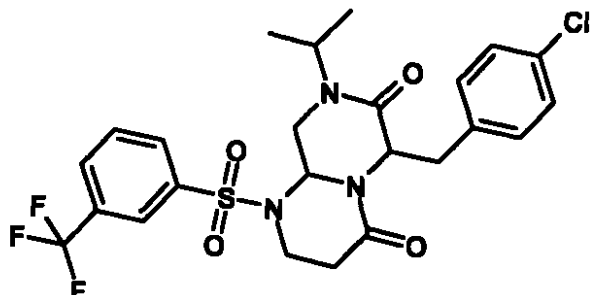
Reactivo 3: cloruro de 3-cianobencenosulfonilo

PM = 500,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 501,3.

Ejemplo 53

5 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(3-trifluorometilbencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10 El compuesto en el Ejemplo 53 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

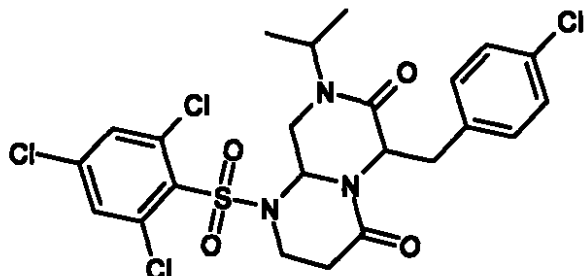
Reactivo 3: cloruro de 3-trifluorometilbencenosulfonilo

PM = 543,12 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 544,3.

15 **Ejemplo 54**

6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2,4,6-triclorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

El compuesto en el Ejemplo 54 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

25 Reactivo 3: cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo

117

- 51 -

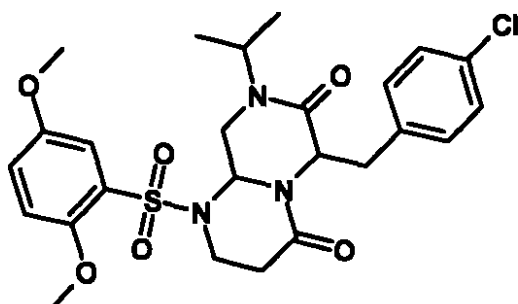
PM = 577,02 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 578,3.

Ejemplo 55

6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-
[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

5

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 55 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

10

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo

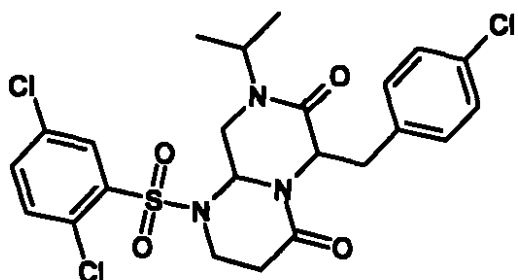
PM = 535,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 536,3.

Ejemplo 56

15

6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-diclorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-
[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

El compuesto en el Ejemplo 56 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2,5-diclorobencenosulfonilo

118
110

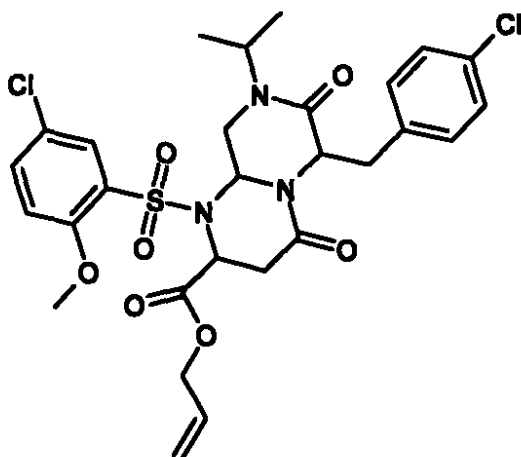
- 52 -

PM = 543,06 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 544,3.

Ejemplo 57

6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-4,7-dioxo-octahidropirazino[1,2-a]pirimidin-2-carboxilato de alilo

5 Estructura:



El compuesto del Ejemplo 57 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los reactivos listados a continuación y con las siguientes modificaciones:

10 Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Después de esta etapa y después de eliminar la protección de Fmoc, el acoplamiento de la Fmoc-beta-alanina del procedimiento del Ejemplo 1 se sustituyó por un acoplamiento del Fmoc-Asp(OH)-O-alilo en las mismas condiciones. Después de

15 eliminar la protección de Fmoc, la síntesis se continuó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 con el reactivo 3.

Reactivo 3: cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo

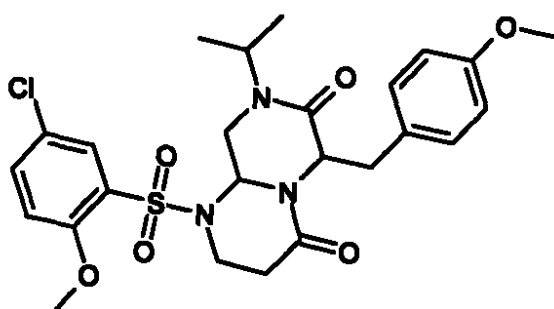
PM = 623,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 624,4.

Ejemplo 58

20 1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-6-(4-metoxibencil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:

- 53 -



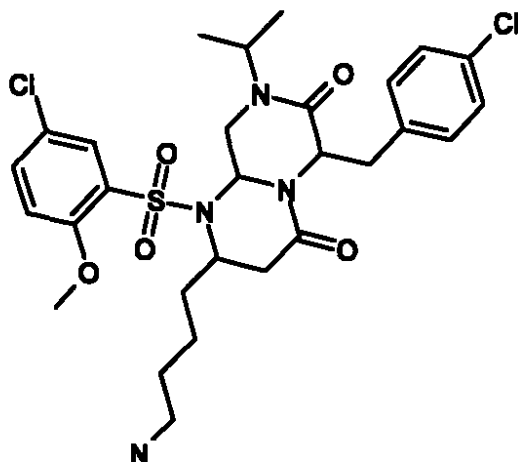
El compuesto en el Ejemplo 58 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

- Reactivo 1: isopropilamina
 Reactivo 2: Fmoc-O-metiltirosina
 Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo
 PM = 535,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 538,3.

Ejemplo 59

- 2-(4-Aminobutil)-6-(4-clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-
 8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto del Ejemplo 59 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los reactivos listados a continuación y con las siguientes modificaciones:

- Reactivo 1: isopropilamina
 Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina
 Después de esta etapa y después de la eliminación de la protección de Fmoc, se sustituyó el acoplamiento de la Fmoc-beta-alanina del procedimiento del Ejemplo 1 por un acoplamiento de una Fmoc-beta-homolisina(Boc) en las mismas condiciones.
 Después de eliminar la protección de Fmoc, la síntesis se continuó de acuerdo con el

procedimiento del Ejemplo 1 con el reactivo 3.

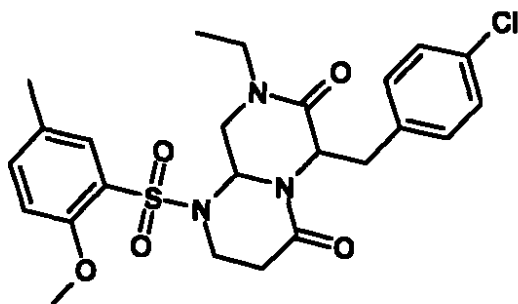
Reactivo 3: cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo

PM = 610,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 611,4.

Ejemplo 60

5 6-(4-Clorobencil)-8-etil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10 El compuesto en el Ejemplo 60 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: etilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

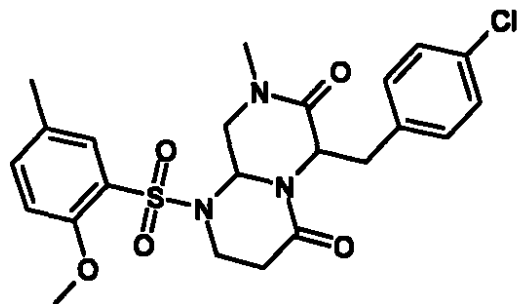
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 505,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 506,3.

15 Ejemplo 61

6-(4-Clorobencil)-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)-8-metilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 61 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: metilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

121
121

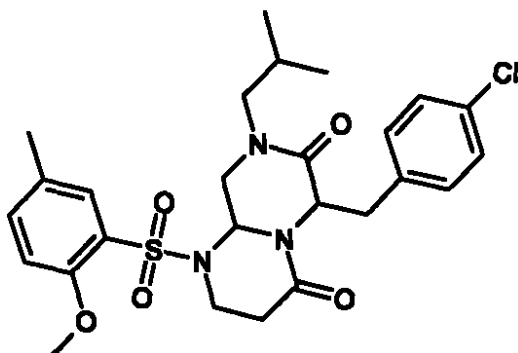
- 55 -

PM = 491,13 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 492,3.

Ejemplo 62

6-(4-Clorobencil)-8-isobutil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

5 Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 62 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isobutilamina

10 Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

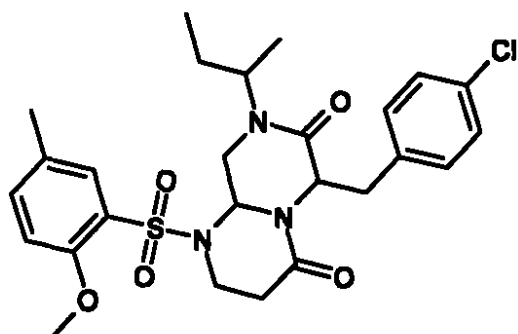
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 533,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 534,3.

Ejemplo 63

15 6-(4-Clorobencil)-8-isobutil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 63 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: 2-butilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

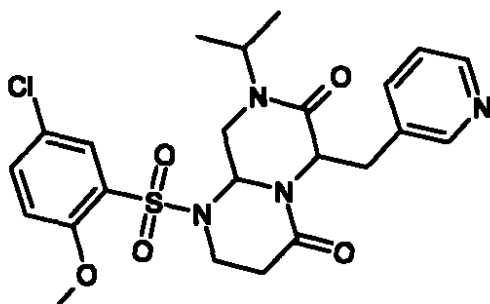
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 533,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 534,3.

Ejemplo 64

5 1-(5-Cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-isopropil-6-piridin-3-ilmetilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10 El compuesto en el Ejemplo 64 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-3-piridilalanina

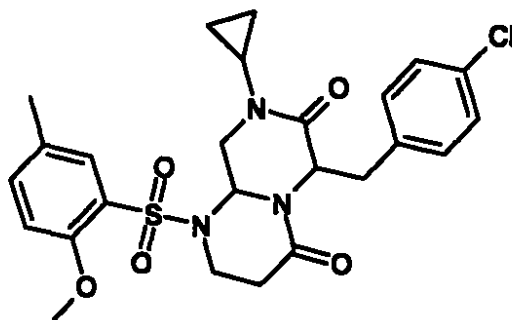
Reactivo 3: cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo

PM = 508,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 507,3.

15 **Ejemplo 65**

6-(4-Clorobencil)-8-ciclopropil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

El compuesto en el Ejemplo 65 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: ciclopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

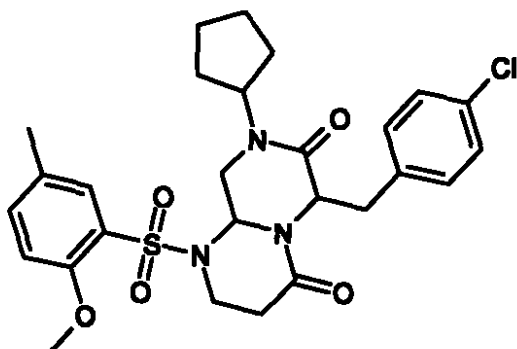
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 517,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 518,3.

Ejemplo 66

5 6-(4-Clorobencil)-8-ciclopentil-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10 El compuesto en el Ejemplo 66 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: ciclopentilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

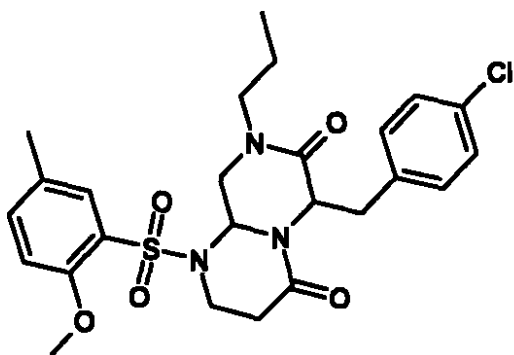
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 545,18 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 546,3.

15 Ejemplo 67

6-(4-Clorobencil)-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)-8-propilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 67 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: n-propilamina

124
r4

- 58 -

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

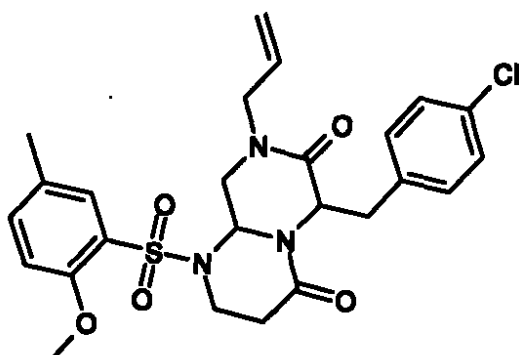
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 519,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 520,3.

Ejemplo 68

5 8-Alil-6-(4-clorobencil)-1-(2-metoxi-5-metilbencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10 El compuesto en el Ejemplo 68 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: alilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

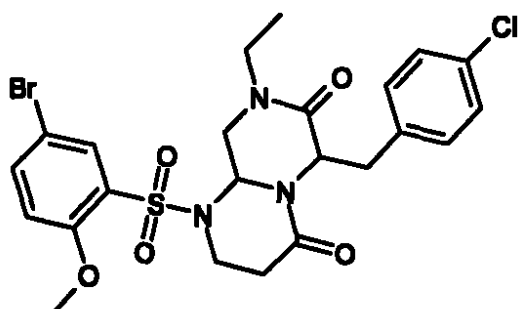
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-metilbencenosulfonilo

PM = 517,14 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 518,2.

15 Ejemplo 69

1-(5-Bromo-2-metoxibencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)-8-etilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 69 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: etilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

125
16

- 59 -

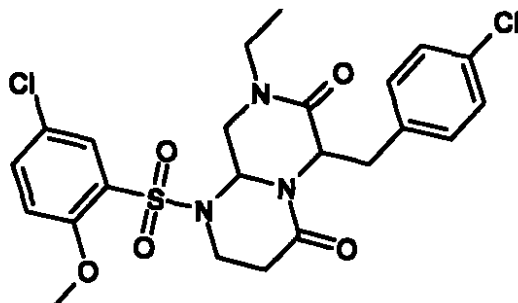
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-bromobencenosulfonilo

PM = 569,04 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 570,3.

Ejemplo 70

5 6-(4-Clorobencil)-1-(5-cloro-2-metoxibencenosulfonil)-8-etilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 70 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

10 Reactivo 1: etilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

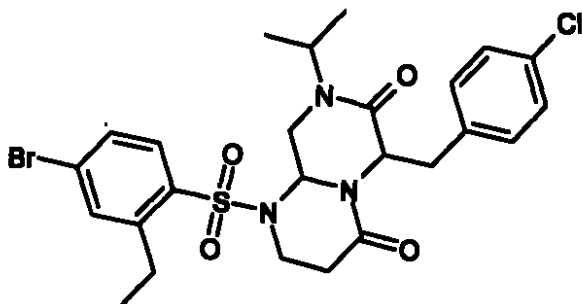
Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-5-clorobencenosulfonilo

PM = 525,09 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 526,3.

Ejemplo 71

15 1-(4-Bromo-2-etilbencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)-8-isopropilhexahidro-
pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 El compuesto en el Ejemplo 71 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 5-bromo-2-etilbencenosulfonilo

126
126

- 60 -

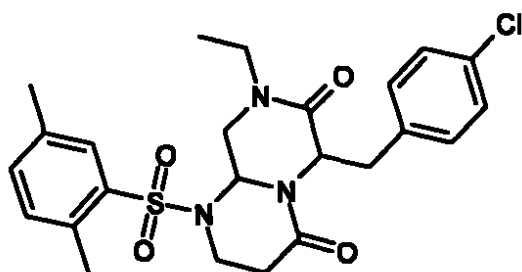
PM = 581,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 582,3.

Ejemplo 72

6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-dimetilbencenosulfonil)-8-etilhexahidropirazino-
[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

5

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 72 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 2 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: etilamina

10

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

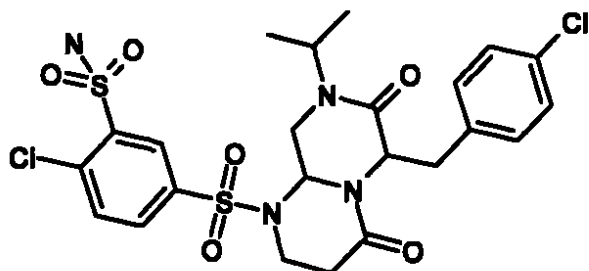
Reactivo 3: cloruro de 2,5-dimetilbencenosulfonilo

PM = 489,15 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 490,3.

Ejemplo 73

15 2-Cloro-5-[6-(4-clorobencil)-8-isopropil-4,7-dioxohexahidropirazino[1,2-a]-
pirimidina-1-sulfonil]bencenosulfonamida

Estructura:



El compuesto en el Ejemplo 73 se sintetizó por el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

20

Reactivo 1: isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 4-cloro-2-sulfonilamidobencenosulfonilo

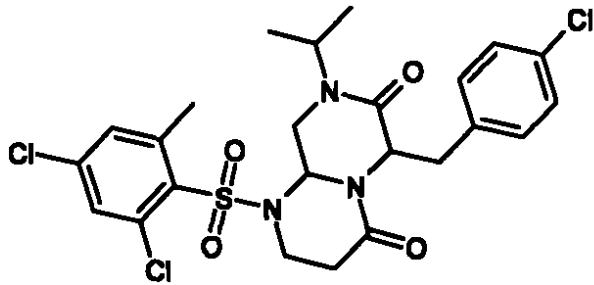
PM = 588,07 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 589,3.

Ejemplo 74

25 6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-dicloro-6-metilbencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-

pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



5 El compuesto en el Ejemplo 74 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: Isopropilamina

Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

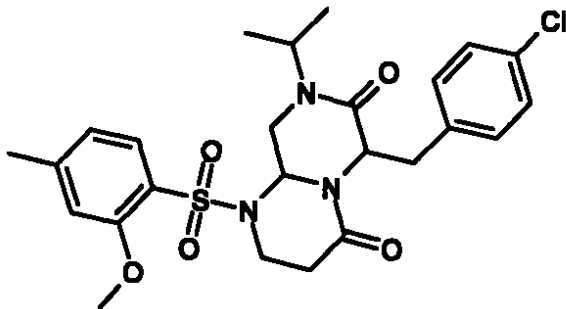
Reactivo 3: cloruro de 2-metil-4,6-diclorobencenosulfonilo

10 PM = 557,08 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 558,3.

Ejemplo 75

6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2-metoxi-4-metilbencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



15

El compuesto en el Ejemplo 75 se sintetizó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando los siguientes reactivos:

Reactivo 1: Isopropilamina

20 Reactivo 2: Fmoc-4-clorofenilalanina

Reactivo 3: cloruro de 2-metoxi-4-metilbencenosulfonilo

PM = 519,16 (calculado, monoisotópico); valor medido de (M+H)⁺: 520,3.

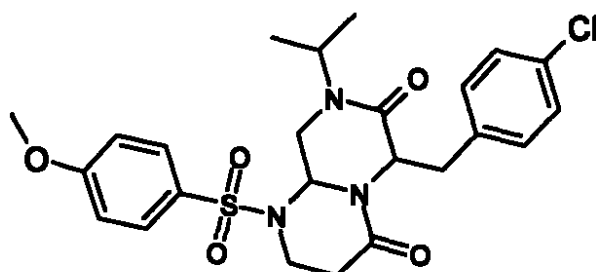
Ejemplo 76

6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(4-

128
128

metoxibencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



- 5 a) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-metoxibenceno-sulfonilamino)propionilamino]propionamida

Se añaden 52 mg de EDC, 45 mg de HOBt y 100 µl de N-etilmorfolina a una solución de 124 mg de ácido 3-(4-metoxibencenosulfonilamino)propiónico en 1 ml de DMF. Se le añade gota a gota una solución de 100 mg de 2-amino-3-(4-clorofenil)-N-
10 (2,2-dietoxietil)-N-isopropilpropionamida en 1 ml de DMF, y la mezcla se deja agitar durante 12 h. La solución de la reacción se filtra, se mezcla con acetato de etilo y después se extrae con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5% y solución acuosa de cloruro sódico. Al secado de la fase orgánica con Chromabond XTR le sigue la concentración a presión reducida, y el residuo se separa por HPLC (Knauer Eurospher-
15 100-10-C18, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90). Se obtiene el producto deseado con PM = 598,16 (calculado); valor medido de (M-C₂H₅O+H)⁺: 552,1

- b) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(4-metoxibencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

20 Se agita una solución de 167 mg de 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-metoxibencenosulfonilamino)propionilamino]propionamida en 3 ml de ácido fórmico a temperatura ambiente durante 12 h. La solución de la reacción se concentra a presión reducida, y el residuo se separa por HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, agua (ácido trifluoroacético al
25 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 → 10/90). Se obtiene el producto deseado con PM = 506,02 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 506,34

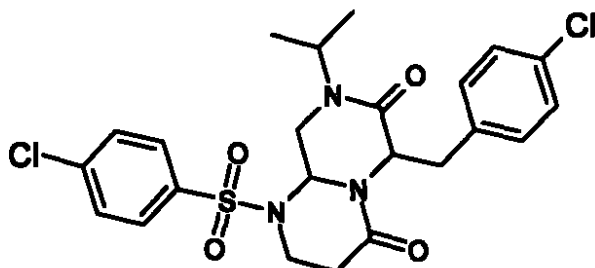
Ejemplo 77

1-(4-Clorobencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino-

129

[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



- 5 a) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-clorobencenosulfonil-amino)propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76e) partiendo del ácido 3-(4-clorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 602,58 (calculado); valor medido de $(M-C_2H_5O+H)^+$: 556,1

- 10 b) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(4-clorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

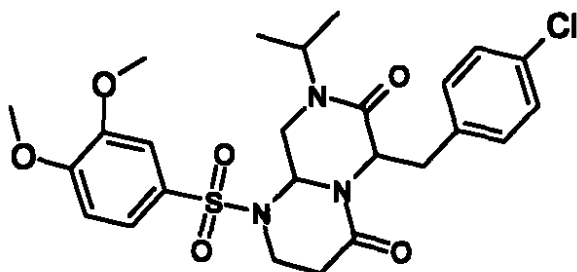
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-clorobencenosulfonilamino)-propionilamino]-propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 510,44

- 15 (calculado); valor medido de $(M+H)^+$: 510,30

Ejemplo 78

6-(4-Clorobencil)-1-(3,4-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

- a) Ácido 3-(3,4-dimetoxibencenosulfonilamino)propiónico

Se añade gota a gota una solución de 3,8 g de cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo en 5 ml de dioxano a una solución de 1,5 g de ácido 3-aminopropiónico en 20 ml de solución de NaOH 1 N. La mezcla se deja agitar mientras se controla el pH ($pH > 7$) durante 12 h, el pH se reduce por debajo de 7 por adición de

25

120
130

ácido cítrico, y después la solución de la reacción se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se concentra a presión reducida y se usa en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. Se obtiene el producto deseado con PM = 289,31 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 290,1

- 5 b) 3-(3,4-Dimetoxifenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-clorobencenosulfonilamino)propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76a) partiendo del ácido 3-(3,4-dimetoxibencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,19 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 582,3

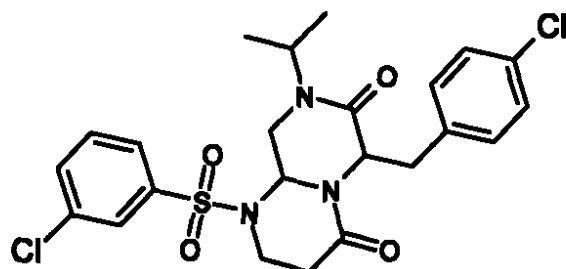
- 10 c) 6-(4-Clorobencil)-1-(3,4-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-(3,4-dimetoxifenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-clorobencenosulfonilamino)propionilamino]propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 536,05 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 538,38

Ejemplo 79

1-(3-Clorobencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20

- a) Ácido 3-(2-clorobencenosulfonilamino)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del cloruro de 2-clorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 263,70 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 264,05

- 25 b) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(2-clorobencenosulfonilamino)propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del ácido 3-(2-clorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 602,58 (calculado); valor medido de (M-C₂H₆O+H)⁺: 556,7

- 30 c) 1-(3-Clorobencenosulfonil)-6-(4-clorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-

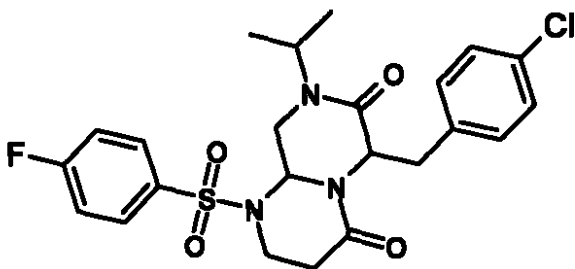
a)pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(2-clorobencenosulfonilamino)propionil-amino]propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 510,44 (calculado);
5 valor medido de (M+H)⁺: 510,10

Ejemplo 80

6-(4-Clorobencil)-1-(4-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



10

a) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-fluorobencenosulfonil-amino)propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del
15 ácido 3-(4-fluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 586,13 (calculado); valor medido de (M-C₂H₆O+H)⁺: 540,7

b) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(4-fluorobencenosulfonil)hexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-fluorobencenosulfonilamino)-propionilamino]propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 493,99 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 494,13
20

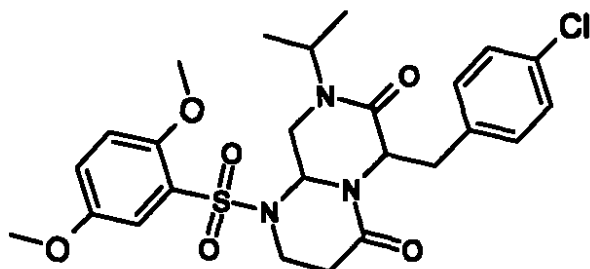
Ejemplo 81

8-(4-Clorobencil)-1-(2,5-dimetoxibencenosulfonil)-8-isopropilhexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona
25

Estructura:

132
132

- 66 -



a) Ácido 3-(2,5-dimetoxibencenosulfonilamino)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del
5 cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 289,31 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 290,1

b) 3-(2,5-Dimetoxifenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-clorobencenosulfonilamino)propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76e) partiendo del
10 ácido 3-(2,5-dimetoxibencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 628,19 (calculado); valor medido de (M-C₂H₆O+H)⁺: 582,7

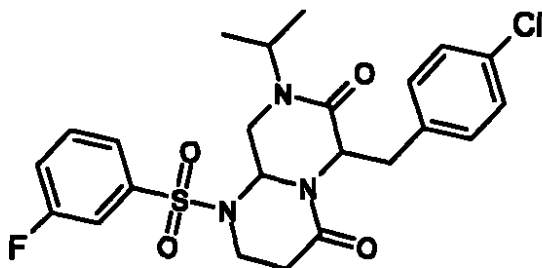
c) 6-(4-Clorobencil)-1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-
15 (2,5-dimetoxifenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(4-clorobencenosulfonilamino)-propionilamino]propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 536,05 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 536,16

Ejemplo 82

6-(4-Clorobencil)-1-(3-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-
20 [1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



a) Ácido 3-(3-fluorobencenosulfonilamino)propiónico

25 La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del

cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 247,25 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 248,05

b) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(3-fluorobencenosulfonil-amino)propionilamino]propionamida

5 La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del ácido 3-(3-fluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 586,13 (calculado); valor medido de (M-C₂H₆O+H)⁺: 540,7

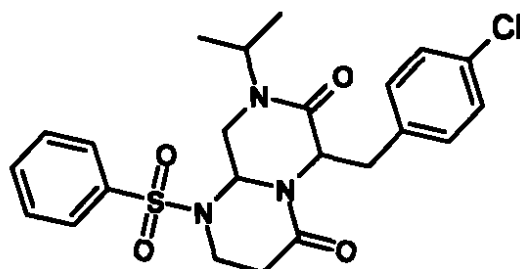
c) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(3-fluorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

10 La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78b) partiendo de la 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(3-fluorobencenosulfonilamino)propionilamino]-propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 493,99 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 494,25

Ejemplo 83

15 1-Bencenosulfonil-6-(4-clorobencil)-8-isopropilhexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



20 a) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(bencenosulfonilamino)-propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del ácido 3-(bencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 568,13 (calculado); valor medido de (M-C₂H₆O+H)⁺: 522,7

25 b) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(bencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

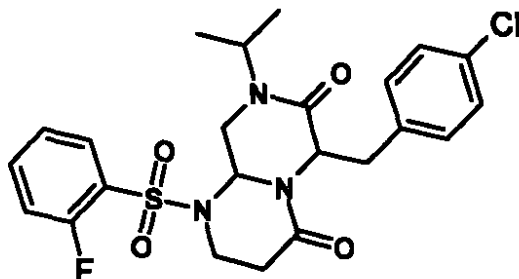
La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78b) partiendo del ácido 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(bencenosulfonilamino)-propionilamino]propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 475,99

30 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 476,14

Ejemplo 84

**6-(4-Clorobencil)-1-(2-fluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-
[1,2-a]pirimidin-4,7-diona**

Estructura:



5

a) Ácido 3-(2-fluorobencenosulfonilamino)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 247,25
10 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 248,05

b) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(2-fluorobencenosulfonil-amino)propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del ácido 3-(2-fluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con
15 PM = 586,13 (calculado); valor medido de (M-C₂H₅O+H)⁺: 540,7

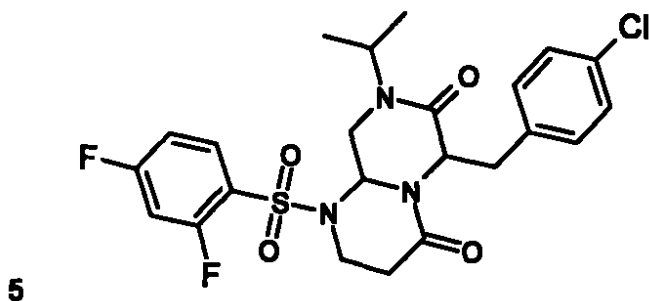
c) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2-fluorobencenosulfonil)hexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(2-fluorobencenosulfonilamino)propionilamino]propionamida. Se obtiene el producto
20 deseado con PM = 493,99 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 494,13

Ejemplo 85

6-(4-Clorobencil)-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



a) Ácido 3-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)propiónico

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 265,25 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 266,05

b) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)propionilamino]propionamida

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del ácido 3-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 604,13 (calculado); valor medido de (M-C₂H₆O+H)⁺: 558,7

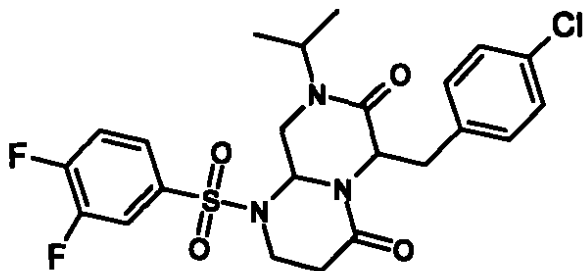
c) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(2,4-difluorobencenosulfonil)hexahidropirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(2,4-difluorobencenosulfonilamino)-propionilamino]propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 511,99 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 512,12

Ejemplo 86

6-(4-Clorobencil)-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)-8-isopropilhexahidropirazino-[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

Estructura:



a) Ácido 3-(3,4-difluorobencenosulfonilamino)propiónico

- 5 La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 78a) partiendo del cloruro de 3,4-difluoro-bencenosulfonilo. Se obtiene el producto deseado con PM = 265,25 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 266,05

b) 3-(4-Clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(3,4-difluorobenceno-sulfonilamino)propionilamino]propionamida

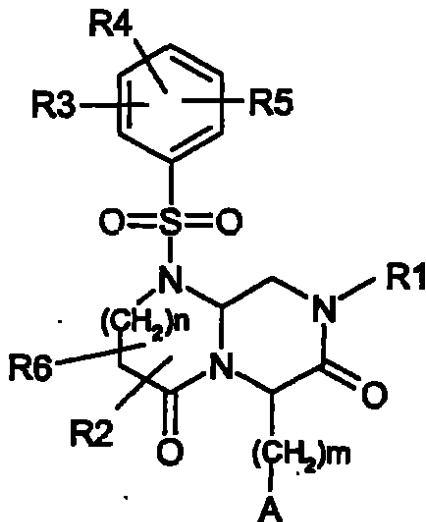
- 10 La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76a) partiendo del ácido 3-(3,4-difluorobencenosulfonilamino)propiónico. Se obtiene el producto deseado con PM = 604,13 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 558,7

c) 6-(4-Clorobencil)-8-isopropil-1-(3,4-difluorobencenosulfonil)hexahidro-pirazino[1,2-a]pirimidin-4,7-diona

- 15 La síntesis se lleva a cabo de forma análoga al Ejemplo 76b) partiendo de la 3-(4-clorofenil)-N-(2,2-dietoxietil)-N-isopropil-2-[3-(3,4-difluorobencenosulfonilamino)-propionilamino]propionamida. Se obtiene el producto deseado con PM = 511,99 (calculado); valor medido de (M+H)⁺: 512,12

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en la que los significados son

- A anillo mono, bi o espirobicíclico de 3-12 miembros que puede comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, alquilo (C₁-C₈), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C₁-C₈)-, S-alquilo(C₁-C₈)-, N(R15)CO-alquilo(C₁-C₈)- o COO-alquilo(C₁-C₈)-;
- R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₈), heterociclo;
- n 0, 1;
- m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R1 R8, alquilen(C₁-C₈)-R8, alquenilen(C₂-C₈)-R9, (SO₂)-R8, (SO₂)-alquilen(C₁-C₈)-R8, (SO₂)-alquenilen(C₂-C₈)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C₁-C₈)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C₂-C₈)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C₁-C₈)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C₂-C₈)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C₁-C₈)-R8, COO-alquenilen(C₂-C₈)-R9, alquilinilen-R9, (alquil-C₁-C₄)-heterociclo, donde los grupos alquilenos pueden estar sustituidos con F;
- R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C₃-C₈), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar

- sustituídos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-
alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-
CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, CONH₂;
- 5 R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, O-alcoxi(C₁-C₄)-
alquilo(C₁-C₄)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆),
cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆)-, cicloalquenilo (C₃-C₆), O-
cicloalquenilo(C₃-C₆)-, alquinilo (C₂-C₆)-, arilo, O-arilo, alquilen(C₁-C₆)-
arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14),
alquil(C₁-C₆)-N(R13)(R14), COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, COO-
10 alquenilo(C₁-C₆)-, CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂, heterociclo, donde el heterociclo
puede no estar unido por un átomo de nitrógeno;
- R3 , R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-
alquilo(C₁-C₆)-, O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo
15 (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆)-,
cicloalquenilo (C₃-C₆), O-cicloalquenilo(C₃-C₆)-, alquinilo (C₂-C₆), arilo, O-
aril-alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C₁-
C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂;
- 20 R6 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, O-alcoxi(C₁-C₄)-
alquilo(C₁-C₄)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆),
cicloalquilo (C₃-C₆), O-cicloalquilo(C₃-C₆)-, cicloalquenilo (C₃-C₆), O-
cicloalquenilo(C₃-C₆)-, alquinilo (C₂-C₆), alquilen(C₁-C₆)-arilo, O-
alquilen(C₁-C₆)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-
alquilo(C₁-C₆)-, CO-N(alquilo(C₁-C₆))₂;
- 25 y sus sales fisiológicamente toleradas.
2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que los
significados son
- 30 A anillo mono, bi o espirobicíclico de 3-12 miembros que puede
comprender uno o más heteroátomos del grupo de N, O y S, y el anillo
de 3-12 miembros puede tener sustituyentes adicionales tales como F,
Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), arilo, CON(R11)(R12),
N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C₁-C₆)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, N(R15)CO-
alquilo(C₁-C₆)- o COO-alquilo (C₁-C₆)-;
- 35 R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₆), heterociclo;
m 1;

n	0, 1;
R1	R8, alquilen(C ₁ -C ₈)-R8, alquenilen(C ₂ -C ₈)-R9, (SO ₂)-R8, (SO ₂)-alquilen(C ₁ -C ₈)-R8, (SO ₂)-alquenilen(C ₂ -C ₈)-R9, (C=O)-R8, (C=O)-alquilen(C ₁ -C ₈)-R8, (C=O)NH-R8, (C=O)-alquenilen(C ₂ -C ₈)-R9, (C=O)-NH-alquilen(C ₁ -C ₈)-R8, (C=O)-NH-alquenilen(C ₂ -C ₈)-R9, COO-R8, COO-alquilen(C ₁ -C ₈)-R8, COO-alquenilen(C ₂ -C ₈)-R9, alquinilen-R9, (alquil-C ₁ -C ₄)-heterociclo;
5	
R8, R9	independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , arilo, heterociclo, cicloalquilo (C ₃ -C ₈), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , O-alquilo(C ₁ -C ₈)-, alquilo (C ₁ -C ₈), NH ₂ , CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO ₂ -CH ₃ , COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈)-, CONH ₂ ;
10	
R2	H, F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , CN, OCF ₃ , O-alquilo(C ₁ -C ₈)-, O-alcoxi(C ₁ -C ₄)-alquilo(C ₁ -C ₄)-, S-alquilo(C ₁ -C ₈)-, alquilo (C ₁ -C ₈), alquenilo (C ₂ -C ₈), cicloalquilo (C ₃ -C ₈), O-cicloalquilo(C ₃ -C ₈)-, cicloalquenilo (C ₃ -C ₈), O-cicloalquenilo(C ₃ -C ₈)-, alquinilo (C ₂ -C ₈), arilo, O-arilo, alquilen(C ₁ -C ₈)-arilo, O-alquilen(C ₁ -C ₈)-arilo, S-arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), alquil(C ₁ -C ₈)-N(R13)(R14), COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈)-, COO-alquenilo(C ₂ -C ₈)-, CO-N(alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ heterociclo, donde el heterociclo puede no estar unido por el átomo de nitrógeno;
15	
R3 , R4, R5	independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , O-alquilo(C ₁ -C ₈)-, O-alcoxi(C ₁ -C ₄)-alquilo(C ₁ -C ₄)-, S-alquilo(C ₁ -C ₈)-, alquilo (C ₁ -C ₈), alquenilo (C ₂ -C ₈), cicloalquilo (C ₃ -C ₈), O-cicloalquilo(C ₃ -C ₈)-, cicloalquenilo (C ₃ -C ₈), O-cicloalquenilo(C ₃ -C ₈)-, alquinilo (C ₂ -C ₈), arilo, O-arilo, alquilen(C ₁ -C ₈)-arilo, O-alquilen(C ₁ -C ₈)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ , SO ₂ -CH ₃ , COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈)-, CO-N(alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ ;
25	
R6	H, F, Cl, Br, I, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , O-alquilo(C ₁ -C ₈)-, O-alcoxi(C ₁ -C ₄)-alquilo(C ₁ -C ₄)-, S-alquilo(C ₁ -C ₈)-, alquilo (C ₁ -C ₈), alquenilo (C ₂ -C ₈), cicloalquilo (C ₃ -C ₈), O-cicloalquilo(C ₃ -C ₈)-, cicloalquenilo (C ₃ -C ₈), O-cicloalquenilo(C ₃ -C ₈)-, alquinilo (C ₂ -C ₈), arilo, O-arilo, alquilen(C ₁ -C ₈)-arilo, O-alquilen(C ₁ -C ₈)-arilo, S-arilo, N(alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ , SO ₂ -CH ₃ , COOH, COO-alquilo(C ₁ -C ₈)-, CO-N(alquilo(C ₁ -C ₈)) ₂ ;
30	
y sus sales fisiológicamente toleradas.	

35 3. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que los

significados son

- A arilo, donde el anillo de arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C₁-C₆)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, N(R15)CO-alquilo(C₁-C₆)- o COO-alquilo(C₁-C₆)-;
- 5 R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₆);
- m 1;
- R1 alquilen-(C₁-C₆)-R8, alquenilen(C₂-C₆)-R9;
- R8, R9 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, arilo, heterociclo, cicloalquilo (C₃-C₆), donde los anillos o sistemas de anillos pueden estar sustituidos hasta 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), NH₂, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)-, CONH₂;
- 10 R2 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆), COO-alquenilo(C₂-C₆)-, N(R13)(R14), alquil(C₁-C₆)-N(R13)(R14);
- 15 R3 H;
- R4, R5 independientemente entre sí H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆);
- R6 H;
- 20 y sus sales fisiológicamente toleradas.

4. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los significados son

- A arilo, donde el anillo de arilo puede estar sustituido con F, Cl, Br, NO₂, CF₃, OCF₃, CN, alquilo (C₁-C₆), arilo, CON(R11)(R12), N(R13)(R14), OH, O-alquilo(C₁-C₆)-, S-alquilo(C₁-C₆)-, N(R15)CO-alquilo(C₁-C₆)- o COO-alquilo(C₁-C₆)-;
- 25 R11, R12, R13, R14, R15 independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₆);
- m 1;
- 30 n 0, 1;
- R1 alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆);
- R2 H, OH, alquilo (C₁-C₆), COO-alquenilo(C₂-C₆), alquil(C₁-C₆)-N(R13)(R14);
- R3 H;
- R4 F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆);
- 35 R5 H, F, Cl, Br, OH, CF₃, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆)-, alquilo (C₁-C₆);

141
141

R6 H;
y sus sales fisiológicamente toleradas.

5 5. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para usar como un medicamento.

6. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4.

10 7. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y uno o más principios activos anoréxicos.

8. Un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, y una o más estatinas.

15 9. Un medicamento según la reivindicación 6, en el que el otro principio activo comprende uno o más antidiabéticos, principios activos hipoglucémicos, inhibidores de la HMGCoA reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de CETP, absorbentes polímeros de ácidos biliares, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipoproteína-lipasa, inhibidores de ATP-citrato-liasa, inhibidores de la escualeno-sintasa, antagonistas de lipoproteína (a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, 20 inhibidores de α -glucosidasa, principios activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK, 25 inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos liberadores de la hormona de crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína desacopladora 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de 30 lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o

142
142

anfetaminas.

10. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, combinado con al menos otro principio activo anoréxico para usar como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

10

11. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, combinado con al menos otro principio activo anoréxico para usar como medicamento para la profilaxis o tratamiento de la diabetes de tipo II.

15

12. Un procedimiento para preparar un medicamento que comprende uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende mezclar el principio activo con un vehículo farmacéuticamente adecuado y convertir esta mezcla en una forma adecuada para administrar.

20

13. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para producir un medicamento para la reducción de peso en mamíferos.

25

14. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para producir un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la obesidad.

30

15. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para producir un medicamento para la profilaxis o tratamiento de la diabetes de tipo II.

35

16. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para producir un medicamento para la profilaxis o tratamiento del síndrome metabólico.

40

17. El uso del compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos sexuales femeninos y masculinos.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP200 4 / 0 0 0 7 6 9

Internationales Aktenzeichen:

29.01.04

29 JAN 2004

Internationales Anmeldedatum:

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmelders und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)

2003/0010

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Substituierte Hexahydro-pyrazino(1,2-a)pyrimidin-4,7-dionderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brünigstraße 50
65929 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:
(089) 305-12104

Telefaxnr.: (089) 357175

Fernschreiber:.

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☒ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

FLOHR, Stefanie
St. Galler Ring 142
CH-4054 Basel
SCHWEIZ

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Telefonnr.:
(089) 305-12104

Telefaxnr.: (089) 357175

Fernschreiber:.

Registrierungnr. des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Form PCT/RO/101 (Blatt 1) (Januar 2004)

Stehet Anmerkungen zu diesem Antragsformular

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

STENGELIN, Siegfried

Sachsenring 27

65817 Eppstein

DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GOSSEL, Matthias

Im Lorsbachtal 17a

65719 Hofheim

DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

KLABUNDE, Thomas

Richard-Biringer-Weg 11

65929 Frankfurt

DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
- ☐ Anmelder und Erfinder
- ☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Demnach wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		ationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 13. February 2003 13.02.2003	10305885.0	DE		
Item(2) 24. October 2003 24.10.2003	10348672.6	DE		
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☒ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der Internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenunterschiedlich sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr): Aktenzeichen: Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

Anzahl der Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitserschuldlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:	1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung	:
Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 4	2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht	:
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 82	3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht	:
Ansprüche: : 9	4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):	:
Zusammenfassung: : 1	5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift	:
Zeichnungen: :	6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet:	:
Teileszahl: : 100	7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:	:
Sequenzprotokoll :	8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material	:
Diesbezügliche Tabellen :	9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerisierbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
Gesamteszahl: :	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	:
(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	:
(c) ☐ auch in computerisierbarer Form (Abschnitt 801 (a)(i))	(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angegeben wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater)	:
(i) ☐ Sequenzprotokolle	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind)	:
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen	11. ☐ Sonstige (bitte angeben):	:
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden		
☐ Sequenzprotokolle:		
☐ diesbezügliche Tabellen:		
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(i) und/oder 10(i) in der rechten Spalte angeben)		
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch	

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.

Aventis Pharma Deutschland GmbH

Dr. Wein

Dr. Rupp

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Anmeldeamt auszufüllen
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

10
147

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year)

08 November 2004 (08.11.2004)

Applicant's or agent's file reference

2003/0010

International application No.

PCT/EP2004/000769

International filing date (day/month/year)

29 January 2004 (29.01.2004)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☐

the applicant

☒

the inventor

☐

the agent

☐

the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒

the person

☐

the name

☐

the address

☐

the nationality

☐

the residence

Name and Address

SPOONAMORE, James
315 W Spring Valley Drive
Tucson, AZ 85737
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

is an additional inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒

the receiving Office

☐

the International Searching Authority

☒

the International Preliminary Examining Authority

☐

the designated Offices concerned

☒

the elected Offices concerned

☐

other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

Bruno LE FEUVRE

Telephone No. (41-22) 338 7098

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year)

08 November 2004 (08.11.2004)

Applicant's or agent's file reference

2003/0010

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2004/000769

International filing date (day/month/year)

29 January 2004 (29.01.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

SAFAR, Pavel
12431 N Forest Lake Way
Tucson, AZ 85737
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

is an additional inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

Bruno LE FEUVRE

Telephone No. (41-22) 338 7086

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 08 November 2004 (08.11.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2003/0010	
International application No. PCT/EP2004/000769	International filing date (day/month/year) 29 January 2004 (29.01.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person
 ☐ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☒ the residence

Name and Address

SMRCINA, Martin
11854 North Crescendo Drive
Tucson, AZ 85737
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

Is an additional inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.70.80

Authorized officer

Bruno LE FEUVRE

Telephone No. (41-22) 338 7088

PATENT COOPERATION TREATY

15D

EU

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 16 March 2004 (16.03.2004)	
Applicant's or agent's file reference 2003/0010	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/000769	International filing date (day/month/year) 29 January 2004 (29.01.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 13 February 2003 (13.02.2003)
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
13 Febr 2003 (13.02.2003)	103 05 885.0	DE	24 Febr 2004 (24.02.2004)
24 Octo 2003 (24.10.2003)	103 49 672.6	DE	24 Febr 2004 (24.02.2004)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338-7080

Authorized officer

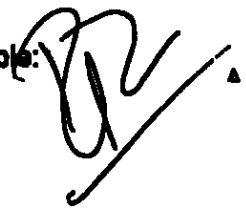
Bruno LE FEUVRE

Telephone No. (41-22) 338 7086

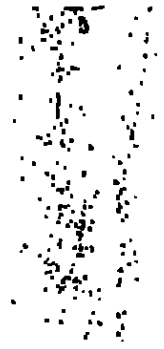
151

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	☒
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	☒
- Descripción de la invención.	()	☒
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	☒
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable: 

Fecha:



152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTCHLAND GMBH

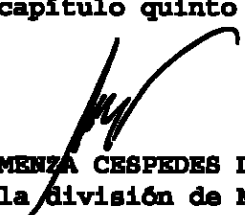
REFERENCIA	Radicación No.	5 79789
	Solicitud internacional	EP2004/000769
	Fecha inicio fase nacional	13/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	9478

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 13-1 OCT. 2020
adpal