

Q T



Industria y Comercio

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

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-110284

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO

NUEVOS BETA-AGONISTAS, PROCEDIMIENTO PARA SU

PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

DOMICILIO

55216 INGELHEIM, REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438 019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C ,

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad 06-110284-00000-0000
 Fee 2006-10-30 17:17:43 Dep 2020 NUECREACIONES
 Tra 11 PATENTEYII
 Ene 378 FASENACIONALI
 12 411 PRESENTACION Folios 188

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH sociedad constituida y existente bajo las leyes de República Federal de Alemania Dirección Binger Strasse 173 55216 Ingelheim República Federal de Alemania Domicilio 55216 Ingelheim República Federal de Alemania	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero _____	
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72 35 Teléfono 347 36 11 Fax 211 88 50 E-mail clientes@camyp.com Domicilio Bogotá Colombia	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Numero 438 019 T P 31 929	
4 INVENTOR (ES) (72)	1 Thomas TRIESELMA Mälzerstr 4 88447 Warthausen República Federal de Alemania 2 Bradford S HAMILTON Tannenstr 37 88400 Biberach República Federal de Alemania		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP2005/004385</u> Fecha <u>23 de abril de 2005</u> Publicación Internacional No <u>WO 2005/108373 A1</u> Fecha <u>17 de noviembre de 2005</u>			
6 Título (54) <u>NUEVOS BETA-AGONISTAS. PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 233/54</u> <u>A61P 3/10</u> <u>A61K 31/18</u> <u>A61K 31/41</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>30 de abril de 2004</u>	(31) Numero de Solicitud <u>10 2004 021 779 3</u>
9 Comprobante de pago No <u>06-80.367</u> Fecha <u>18 de octubre de 2006</u>			

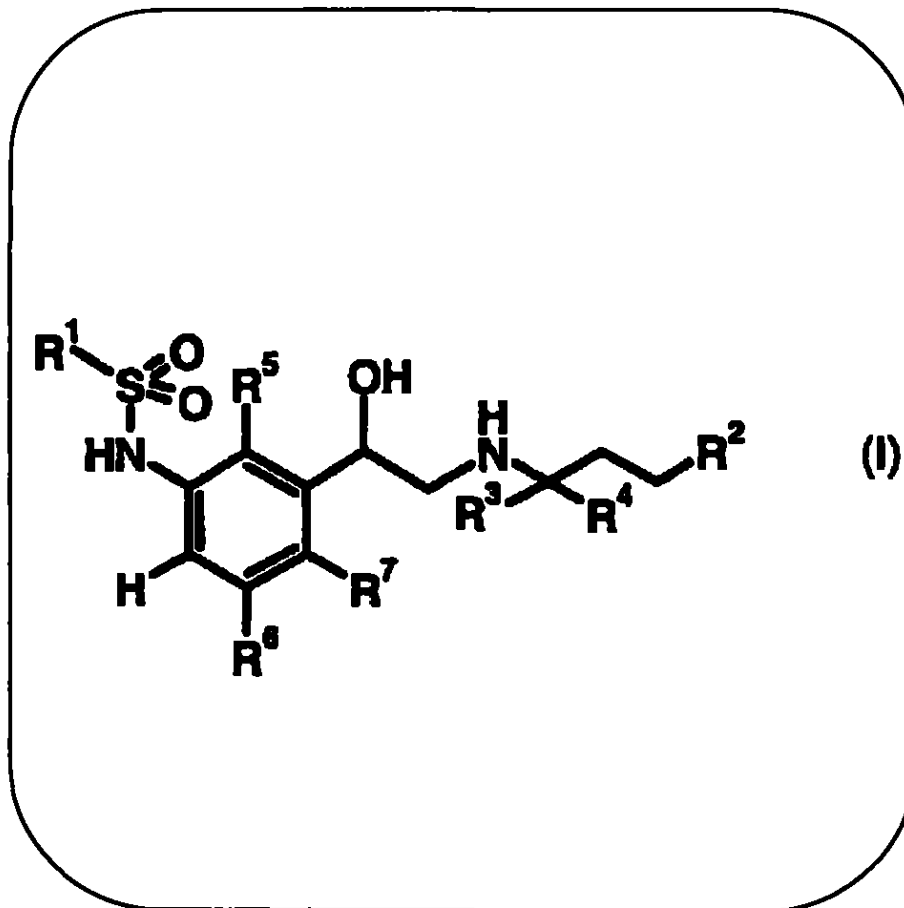
10

An xos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de propiedad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuere el caso
- ☒ 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 efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar 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
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

Emilio Ferrero

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

- 1 ☒ Publicación Internacional WO 2005/108373 A1
- 2 ☒ **Forma PCT/ISA/210** Informe de Búsqueda Internacional
- 3 ☒ Extracto de publicación

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

For patents utility models, industrial designs
trademarks commercial names trade emblems
slogans

Para patentes modelos de utilidad, diseños
industriales marcas de fábrica nombres
comerciales enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255

0569

I (we) the undersigned / Yo (nosotros) abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

of / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO tpa. 831, EMILIO FERRERO tpa. 31929 y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como principal y los demás como suplentes en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal o el primero o segundo suplente en su caso o ambos declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público o Cónsul de Colombia, en el extranjero y si se tratare de impedimento con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes, en su caso podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo contencioso-administrativo y judicial así como los tribunales de arbitramento en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales el registro de marcas de fábrica colecciones defensivas de servicio lemas comerciales nombres comerciales enseñas variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso cambio de nombre o domicilio cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal protección del consumidor oposiciones u observaciones cancelación administrativa y judicial nulidad medidas cautelares concesión de licencias la tutela la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles penales administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato transigir conciliar admitir los hechos del proceso desistir cancelar recibir renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832, GONZALO PERDOMO tpa. 831 EMILIO FERRERO tpa. 31929 and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá Colombia the first as principal and the others as alternates in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them second in such cases the principal representative or the first or second alternates in their turn, or both of them shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad, and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent or impeded, the others shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative or of the first or second alternates in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal the first or second alternates depending on case and the mere fact of his exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

JUAN MA. UEL : T-RO MEDINA

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts. The matters to be represented are the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal assignment change of name of those rights, its cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations administrative or Court, cancellation, nullity infringement of industrial property, the action for writ mandamus the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise conciliate admit the facts of the case desist, cancel, receive resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this / Dado y firmado hoy

Ingelheim am Rhein, 12 12 1995

BOEHRINGER INGELHEIM

In/en INTERNATIONAL GMBH

ppa ppa

Dr Dieter Laudien

Dr Gerhard Huber

Signature

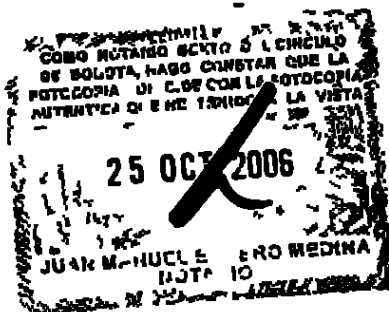
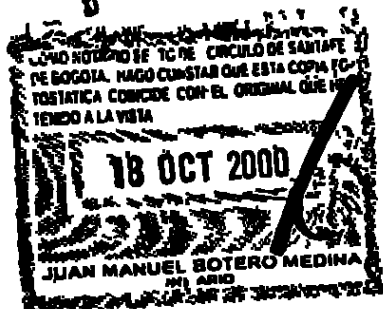
Firma

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder (2) que esta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1) (2) y (3)

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate* on (1) the legal existence of the company which grants Power-of Attorney (2) that it is in actual exercise of company purposes and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1) (2) and (3)



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA Segun los artículos 65 del C de P C y 480 del C de Co, si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante

UR Nr. 2659 / 95 V

Vorseltige vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren

1 Dr Dieter L a u d t e n Dipl Chemiker wohnhaft in 55127 Mainz

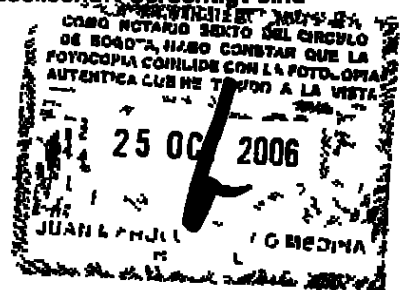
2 Dr Gerhard H u b e r Rechtsanwalt wohnhaft in 55411 Bingen

mir bekannt

beglaubige ich hiermit

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr Laudien und Dr Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind

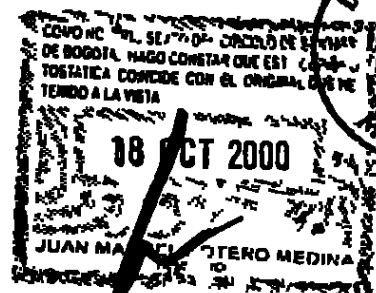
Ingelheim am Rhein den 12 Dezember 1995/hün



Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof Dr Weirich in Ingelheim



- 910 r i -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notariatsverwesers Dr Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof Dr Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~schweigsamer~~ - siegels werden hierdurch bestätigt Zugleich wird bescheinigt daß der Vorgenannte zur Vorahme der Amtshandlung gesetzlich befugt ist

Kostenberechnung
Gebühr für Legalisation
(Wert DM 500,-)
JVKostIO v 26 7 1957
BGBl I S 881
DM 20,-
Mainz den 13 DEZ 1995
Amtsinspektor



Mainz den dreizehnen Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

(Dr. Hans Paul Tullerberg)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

MUNICH

Nr 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr Hanns Paul Tutenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercia en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional en Mainz

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania

Que ~~los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER~~

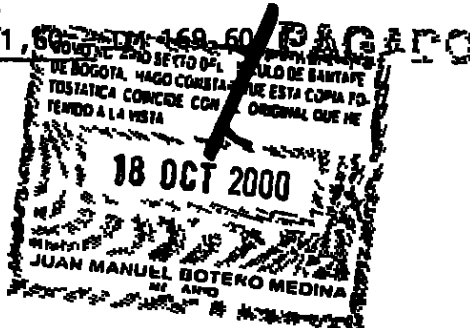
quien (es) firman el presente documento tiene ~~una facultad legal~~ suficiente para representar a la mencionada ~~firmante~~ en su nombre

Que ha tenido a la vista la documentación que ~~prueba~~

Munich, 18da Diciembre de 1995

RICARDO MOSQUERA VESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos para la Nación	US \$ 6 -
Fondo Rotatorio	US \$ 100 -
Tasa consular	US \$ 1 x DM 1,80





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Pedraza

AFI

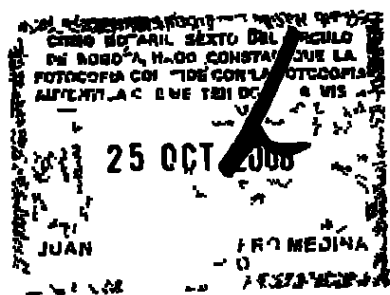
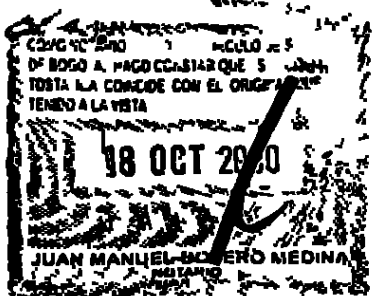
Medellin

DEPARTAMENTO DE

REALIZACIONES

HABE EN LA II QU

NO SE SUP
SPOR 10400 LITIO



1045133402

7

11 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

ma A

=====

1

COBO NOTARIO S Y T EL CIRCULO
DE BOGOTA MAGO CUMPLA QUE LA
FOTOCOPIA SE CONSIDERE COMO LA FOTOCOPIA
AUTENTICA Q N TONO A LA VISTA
25 OCT 2006
cedentes puestas
JUAN MANUEL SOTERO MOLINA
MAYOR

Expedientes puestas ante
JUAN K. DE SOTOMAYOR

-

8

Iguualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr Laudien y Dr Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hun

Fdo firma ilegible

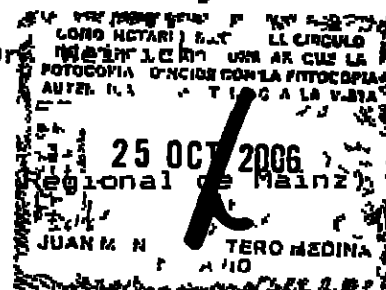
(Hilo y oblea roja en relieve)

El notario suplente

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

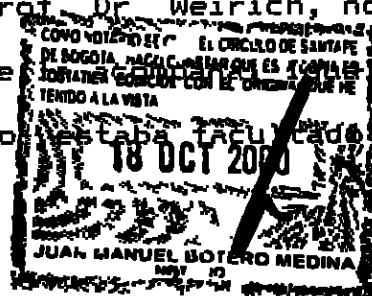
Prof Dr



(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial



Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco

El Presidente del Tribunal Regional

(E) Fdo firma ilegible

(Dr Hanns Paul Tuttonberg)

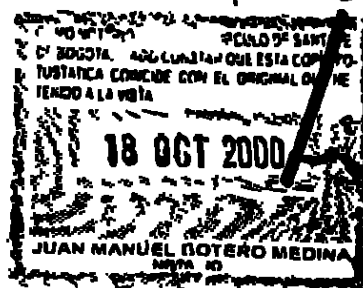
Costas

Derechos de legalización
(Valor DM 5 000,-)
JVKostD del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo firma ilegible
Inspector

EN ESPAÑOL La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No 169 del 10 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No 051606 del 10 de enero de 1996
Pagados derechos y Fondo Rotatorio

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996



COMO NOTARIO SEXTO ENGARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

Juan Manuel Botero Medina

C G
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA

09 ENE 1996

SANTAFE DE BOGOTA D.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1996 ENE 10 A 11 33

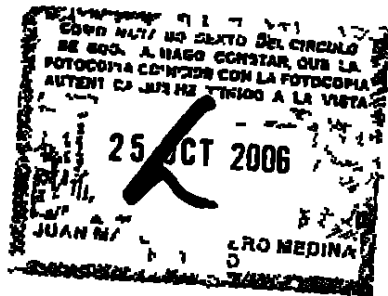
JEFE DE SECCIÓN DE DRES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
EXTERIORES

601911



CUYAS
FIRMAS
SE ENCONTRAN
EN LAS FUNCIONES



10

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 49 No 72 35

BOGOTA 8 COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL CAVE

TELEFONO (571 (1) 2120100

CABLES CAVELEYES

TELEFA (571 (1) 3 41850

TELEX 5 79 CAVE CO

12317 07375 CAVE UC

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E S D

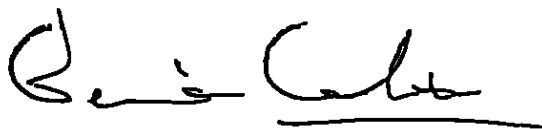
Poderdante BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el 12-12-95

Yo GERMAN CAVELIER obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No 31 929, con todas las facultades que me fueron conferidas

Hago la anterior sustitucion conforme al articulo 66 delCodigo de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento

Señor Jefe



GERMAN CAVELIER

T P A No 832

C C No 2 877 924 de Bogota

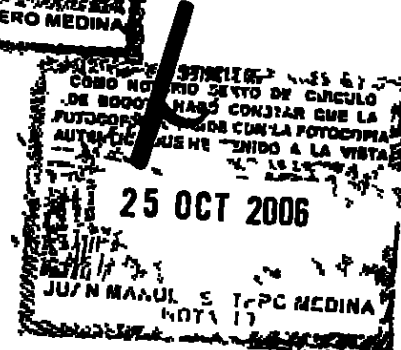
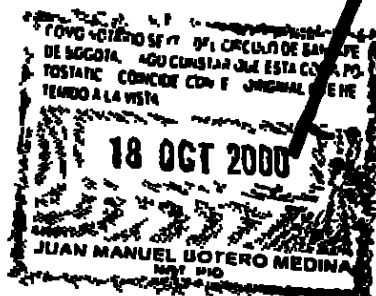
Acepto



EMILIO FERRERO

T P A No 31 929

C C No 438 019 de Usaquen



2e-780#2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá D C 11 ENE 1996

Año M PABLO XIENDEZ CAS JAS S

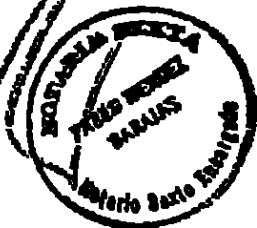
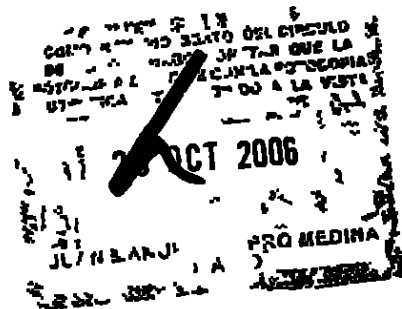
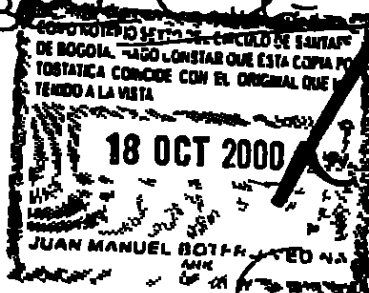
NOTARIO SE TO ENCAJGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Comparec o(eron)

quiar(es) (es) (es) (es)

y la(s) (es) (es) (es)

domic l ad() en D() y d() ar() is la(s) fir m() que
aparecen() en el () y la(s) suya(s) y
que el cont() de ()
En constancia en ()



CAVELIER

374

AB GAD S
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

- 1 Thomas TRIESELMA
- 2 Bradford S HAMILTON

I (we) the undersigned

- 1 Thomas TRIESELMA
- 2 Bradford S HAMILTON

Domiciliado(s)

en

- 1 Maelzerstrasse 4, 88447 Warthausen, Alemania
- 2 Tannenstrasse 37, 88400 Biberach Alemania

of

- 1 Maelzerstrasse 4, 88447 Warthausen, Germany
- 2 Tannenstrasse 37, 88400 Biberach, Germany

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)

inventor(es) de la invención

NUEVOS BETA-AGONISTAS, PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

Declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiro(erimos) sin

Limitación a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Alemania

domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention

"Novel beta agonists, method for producing the same and
their use as drugs"

state as well that assign without reservations or limitations in favour
of Boehringer Ingelheim International GmbH

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in Binger Strasse 173 55216 Ingelheim,
Germany

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply in its name, for the corresponding
patent invention in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this 30th day of August

en/in Ridgefield, Connecticut USA

Firma/Signature


Thomas TRIESELMA

Bradford S HAMILTON

CAVELIER ABOGADOS

WPP0001 374

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200 ____ Ante mí Notario Público de _____

compareció(cron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo

NOTARIAL CERTIFICATION (INDIVIDUAL)

On this 30th day of August

2006 ____ before me a Notary Public of

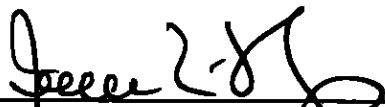
The State of Connecticut

personally appeared _____

Thomas TRIESELMA

to me known, and known to me to be the person(s) who executed
that foregoing document, and who has(have) legal capacity to
execute it

NOTARIO PÚBLICO-NOTARY PUBLIC



Jeanne E. ROGERS
Notary Public
My Commission Exp 11/30/06

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country
This public document
2 has been signed by
3 acting in the capacity of
4 bears the seal/stamp of

Certified

- 5 at 6 the
7 by
8 No
9 Seal/stamp 10 Signature

CAVELIER ABOGADOS

WPP0DE01 374

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2 has been signed by **JEANNE E ROGERS**

3 acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4 in the State of Connecticut for the term of November 26, 2001 to November 30, 2006

CERTIFIED

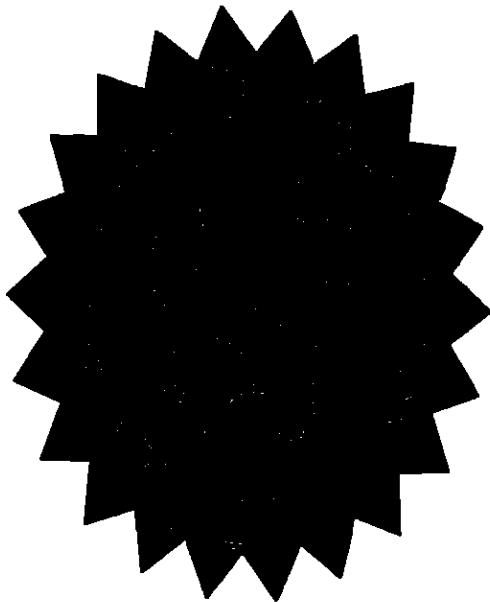
5 at Hartford Connecticut

6 on September 20, 2006

7 by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8 Number 2006-11657

9 Seal



10 Signature

Secretary of the State

TRADUCCIÓN OFICIAL No 10 30/06b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión escrito en inglés y español por medio del cual 1 Thomas TRIESELMAAN, 2 Bradford S HAMILTON, domiciliados en 1 Maelzerstrasse 4, 88447 Warthausen, Alemania, 2 Tannenstrasse 37, 88400 Biberach, Alemania, respectivamente, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de Nuevos beta-agonistas procedimiento para su preparación y su uso como medicamentos y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de Boehringer Ingelheim International GmbH, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en Colombia

Dado y firmado el 30 de agosto en Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos de América

Firma Ilegible
Thomas TRIESELMAAN

(Anexo) CERTIFICACIÓN NOTARIAL del 30 de agosto de 2006 en donde se certifica la autenticidad de la firma del Señor Thomas TRIESELMAAN en el anterior documento y su capacidad legal para otorgarlo

Firma ilegible
Jeanne E Rogers
NOTARIO PÚBLICO
Mí Comisión Vence 11/30/2006

25

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1 País Estados Unidos de América

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2 ha sido firmado por JEANNE E ROGERS

3 actuando en calidad de NOTARIO PUBLICO

4 en el Estado de Connecticut para el período del 26 de noviembre
de 2001 al 30 de noviembre de 2006

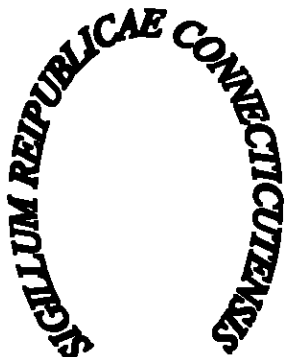
CERTIFICADO

5 en Hartford, Connecticut 6 el 20 de septiembre de 2006

7 por SUSAN BYSIEWICZ, Secretario del Estado de Connecticut

8 NO 2006-11657

9 Sello/estampilla



10 Firma

Firma ilegible

Secretario del Estado

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta
oficina para su confrontación

DVZ/ID-0000/WPCL002G/COLO 09255-841-057-4

DIEGO F. VARGAS Z
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL INGLÉS - INGLÉS ESPAÑOL
RES 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

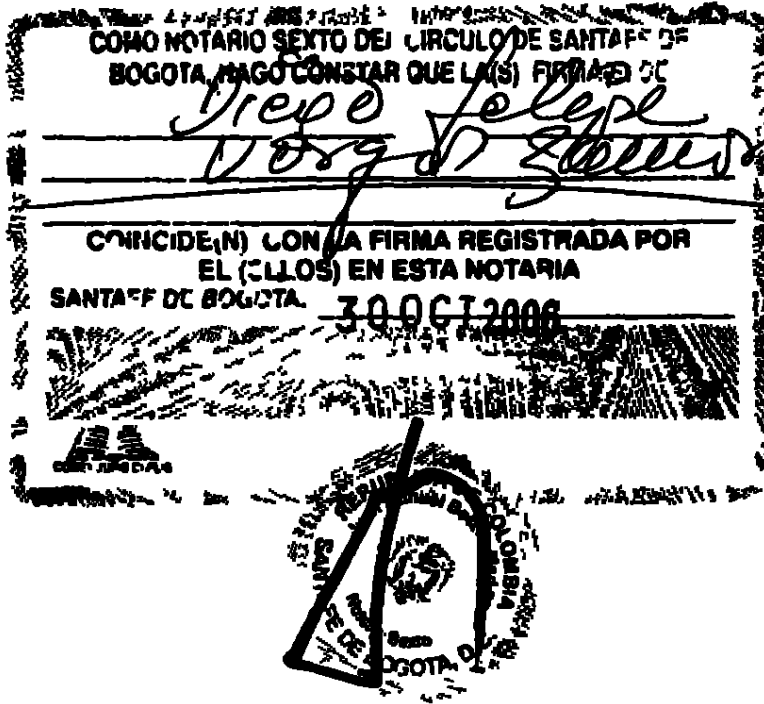
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513460
Diego Vargas
ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 30 P 137

WOS
EFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

374

CESION

Yo (nosotros) abajo firmado (s)

- 1 **Thomas TRIESELMA**
2 **Bradford S HAMILTON**

Domiliado(s)
en

- 1 **Maelzerstrasse 4, 88447 Warthausen, Alemania**
2 **Tannenstrasse 37 88400 Biberach, Alemania**

Declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención

**NUOVOS BETA-AGONISTAS,
PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACION Y SU USO COMO
MEDICAMENTOS**

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos) sin
Limitación a favor de la sociedad

Boehringer Ingelheim International GmbH

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Alemania

domiliada en **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Alemania**

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

Firma/Signature

Thomas TRIESELMA

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

- 1 **Thomas TRIESELMA**
2 **Bradford S. HAMILTON**

of

- 1 **Maelzerstrasse 4, 88447 Warthausen, Germany**
2 **Tannenstrasse 37, 88400 Biberach, Germany**

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention
"Novel beta agonists, method for producing the same and
their use as drugs"

state as well that assign without reservations or limitations in favour
of **Boehringer Ingelheim International GmbH**

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Germany

domiciled in **Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim,
Germany**

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply in its name, for the corresponding
patent invention in the Republic of Colombia

Bradford S HAMILTON



Notarielle Beglaubigung

Vorstehende vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Bradford S. Hamilton
geboren am 26.09.1963
wohnhaft in 88400 Biberach Tannenstrasse 37

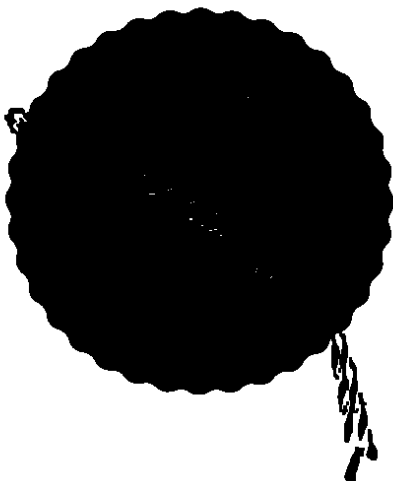
- ausgewiesen durch kanadischen Reisepass -

beglaubige ich hiermit öffentlich

Biberach a d. Riß den 07.09.2006

Notar

(Groß)



Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2 ist unterschrieben von
Notar Dr. S. Hamilton
3 in seiner Eigenschaft als
öffentlicher Notar
4 Sie ist versehen mit dem Siegel/Stampel des
Notariats Biberach

Bestätigt
5 in Ravensburg
6 am 13.09.06
7 durch den Präsidenten des Landgerichts
8 Dr. Ulf Ni 9118
9 Siegel/Stampel
10 Unterschrift



Dr. Steinle

TRADUCCION OFICIAL No 11641

de un documento escrito en Alemán efectuada por Luz Arnaga de Herber
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978 -

Traducción de los sellos y autenticaciones en alemán que aparecen a continuación
de un documento de Cesión escrito en español e inglés por medio del cual los
señores

- 1 Thomas TRIESELMAH
- 2 Bradford S HAMILTON

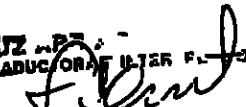
domiciliados en

- 1 Maelzerstrasse 4 88447 Warthausen Alemania
- 4 Tannenstrasse 37 88400 Biberach Alemania

declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de la invención

**„Nuevos beta-agonistas, procedimiento para su preparación y su uso como
medicamentos“**

y declaran así mismo que ceden y transfieren sin limitación a favor de la sociedad
Boehringer Ingelheim International GmbH constituida y existente de conformidad
con las leyes de Alemania domiciliada en Binger Strasse 173 55216 Ingelheim
Alemania todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente
en la República de Colombia Hay una firma ilegible del señor Bradford S
Hamilton

Luz Arnaga de Herber
TRADUCCION OFICIAL

Resolución No. 599 del 6 de marzo de 1978

Certificación notarial

Certificó la autenticidad de la firma antecedente puestas ante mi por el señor

- 1 Dr Bradford S Hamilton nacido el 26 09 1963
domiciliado en 88400 Biberach Tannenstrasse 37
- identificado con su pasaporte canadiense -**

Biberach a d Riß 07 09 2006

**Fdo firma ilegible
(Groß)
(hilo y oblea notarial)**

**APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

- 1 País República Federal de Alemania
Este documento público
2 Ha sido firmado por el notario suplente Groß
3 Actuando en calidad de notario público
4 Lleva el sello oficial de la notaría de Biberach**

Certificado

**5 en Ravensburg
7 por el Presidente del Tribunal Regional
8 bajo el No 437/06
9 Sello
Tribunal Regional de Ravensburg
(sello redondo en tinta)**

6 el 13 09 2006

**10 Firma
Fdo ilegible
Dr Steinle**

**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de
estas oficinas para su confrontación**

Bogotá 28 de octubre de 2006

C 1846

**LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No 599 de Justicia**

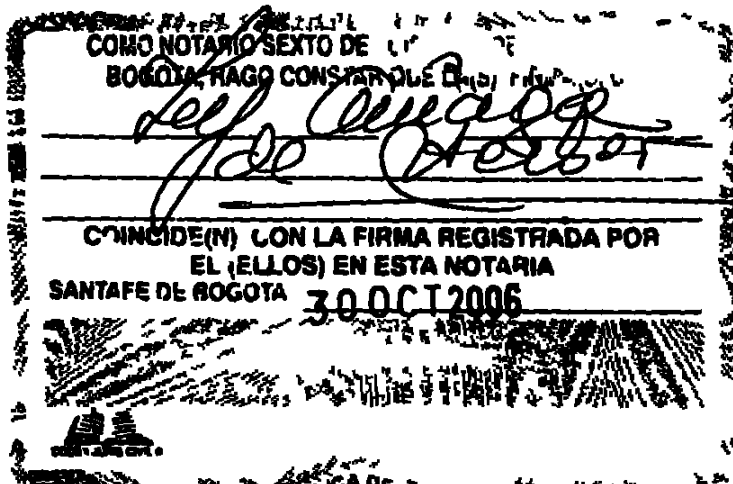
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 OCT 30 P 1 38

mas
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

513461
Amaga
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17 November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/108373 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 233/54,
A61K 31/417 31/4166 31/4178 31/4184, 31/4192,
31/4196, 31/502, C07D 233/68 233/36 233/90, 235/06
237/32 249/06, 249/08

(74) Gemeinsamer Vertreter BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH Binger Strasse 173
55216 Ingelheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/004385

(22) Internationales Anmeldedatum.
23 April 2005 (23.04.2005)

(25) Einreichungssprache Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart) AE, AG AL,
AM AT AU AZ, BA BB BG BR, BW BY BZ, CA CH
CN CO, CR, CU CZ, DE, DK, DM, DZ, EC EE, EG ES
FI GB GD GE, GH GM HR, HU ID IL, IN IS JP KE
KG KM 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, SM SY
TJ TM TN TR TT TZ, UA UG US UZ, VC, VN YU
ZA ZM ZW

(30) Angaben zur Priorität
10 2004 021 779 3 30 April 2004 (30.04.2004) DE

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

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US) BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH [DE/DE] Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (nur für DE) BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE] Binger Strasse
173 55216 Ingelheim (DE)

Veröffentlicht.

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

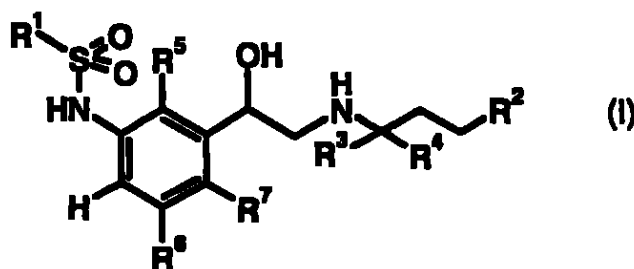
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) TRIESELNANN,
Thomas [DE/DE] Mülzerstr 4, 88447 Warthausen (DE).
HAMILTON Bradford, S. [CA/DE] Tannenstr 37
88400 Biberach (DE).

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

(54) Title: NOVEL BETA AGONISTS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THEIR USE AS DRUGS

(54) Bezeichnung NEUE BETA AGONISTEN VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG
ALS ARZNEIMITTEL

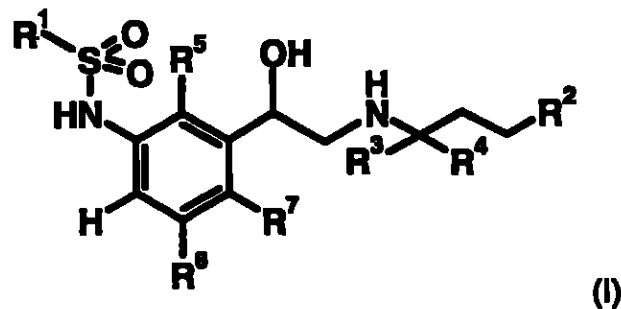


(57) Abstract. The invention relates to the novel
beta agonists of general formula (I) wherein the
groups R¹ to R⁷ are defined as in the claims and
the description and to the tautomers, enantiomers
diastereomers mixtures prodrugs and salts
thereof especially the physiologically acceptable
salts thereof with inorganic or organic acids or
bases. The invention also relates to a method for
producing said compounds and to their use as
drugs

(57) Zusammenfassung. Die vorliegende
Erfindung betrifft neue Beta-Agonisten der allgemeinen Formel (I) wobei die Reste R¹ bis R⁷ die in den Ansprüchen und der
Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren
Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder
Basen Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel

Neue Beta-Agonisten, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Beta-Agonisten der allgemeinen Formel (I)



wobei die Reste R¹ bis R⁷ die in den Ansprüchen und der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, deren Tautomere deren Enantiomere, deren Diastereomere deren Gemische deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel

Hintergrund der Erfindung

Die Behandlung von Typ II Diabetes und Obesitas basiert in erster Linie auf der Reduzierung der Kalorienaufnahme und Erhöhung der physischen Aktivität. Diese Methoden sind selten über längere Perioden erfolgreich.

Es ist bekannt, dass Beta-3 Rezeptor-Agonisten einen deutlichen Effekt auf die Lipolyse, Thermogenese und den Serum Glucose Level in Tiermodellen des Typ II Diabetes zeigen (Arch JR beta(3)-Adrenoceptor agonists: potential, pitfalls and progress. Eur J Pharmacol. 2002 Apr 12;440(2-3):99-107).

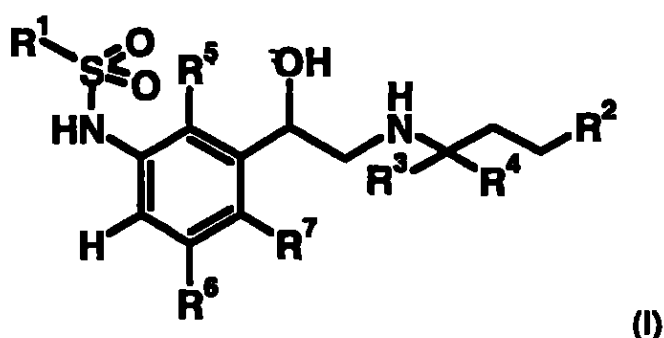
Den erfindungsgemäßen Verbindungen strukturanaloge Verbindungen sowie deren broncholytische, spasmolytische und antiallergische Wirkung wurden beispielsweise in DE 2833140 offenbart.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung selektive Beta-3-Agonisten bereitzustellen, welche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Obesitas und Typ II Diabetes geeignet sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden daß Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen die Reste R^1 bis R^7 die nachstehend genannten Bedeutungen haben als selektive Beta-3-Agonisten wirken. Somit können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der

R^1 eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe

R^2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroaryl- oder Heterocyclylgruppe, wobei R^2 mindestens ein Stickstoffatom enthält

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen gegebenenfalls substituierten Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_5 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine 2- bis 7-gliedrige Alkylidenbrücke,

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, C_6 - C_{10} -Aryl, Heterocyclyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, $-NR^8$ -(C_1 - C_5 -Alkyl), $-NR^8$ -Aryl, Halogen, Cyano, $-NR^8CO$ -(C_1 - C_5 -Alkyl), $-NR^8CO$ -Aryl, $-NR^8SO_2$ -(C_1 - C_5 -Alkyl), $-NR^8SO_2$ -Aryl, $-CO_2R^8$, $-SO_2R^8$, $-CONHR^8$, $-SO_2NHR^8$ und $-OR^8$, wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen jeweils substituiert sein können und

R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten

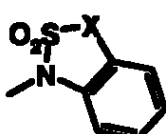
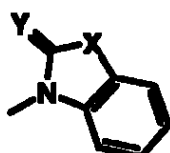
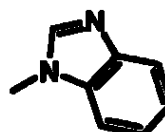
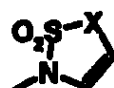
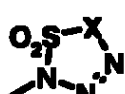
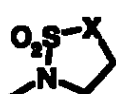
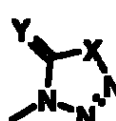
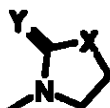
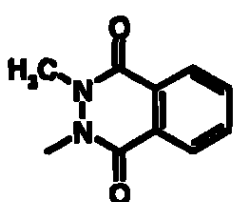
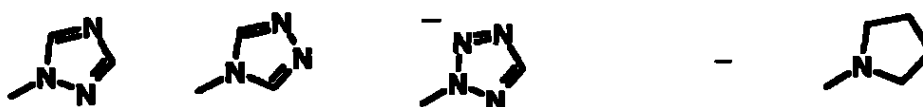
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate ihrer Enantiomere ihrer Diastereomere ihrer Solvate und Hydrate und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer Prodrugs, Doppel-Prodrugs und ihrer Salze, insbesondere ihrer physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen R^2 bis R^7 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und R^1 eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet

Eine weitere bevorzugte Untergruppe betrifft die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

R¹ und R³ bis R⁷ die oben angegebene Bedeutung aufweisen

R² einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den gegebenenfalls substituierten Resten der Formeln



wobei die oben aufgeführten Gruppen jeweils durch eine oder mehrere Gruppen R^{10} substituiert sein können und
 R^{10} OH, NO_2 , CN, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NH$ -Alkyl, $-N$ (-Alkyl)-Alkyl, $-NH$ Aryl, $-N$ (-Alkyl)-Aryl, $-NHCO$ -Alkyl, $-NHCO_2$ -Alkyl, $-NHCO$ -Aryl, $-N$ (-Alkyl)-CO-Alkyl, $-N$ (-Alkyl)-CO-Aryl, $-NHSO_2$ -Alkyl, $-NHSO_2$ -Aryl, $-N$ (-Alkyl)- SO_2 -Alkyl, $-N$ (Alkyl)- SO_2 -Aryl, $-CO_2$ Alkyl, $-SO_2$ -Alkyl, $-SO_2$ -Aryl, $-CONH$ -Alkyl, $-CONH$ Aryl, $-CON$ (-Alkyl)-Alkyl, CON (-Alkyl)-Aryl, SO_2NH -Alkyl, $-SO_2NH$ -Aryl, $-SO_2N$ (-Alkyl)-Alkyl, $-SO_2N$ (-Alkyl)-Aryl, $-O$ -Alkyl, $-O$ -Aryl, $-S$ -Alkyl, $-S$ -Aryl, Halogen C_1 - C_{10} -Alkyl, $-O$ (C_1 - C_3 -Alkyl), $-COOH$, $-CONH_2$, $-CON$ (-Alkyl) SO_2 -Alkyl, $-CONHSO_2$ -Alkyl, $CONHOH$, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-2-oxo-3H-1,2,4,5-oxathiadiazol-4-yl, 1-Acetyl-2-amino-propen-1-yl, Tetrazolyl, Heterocyclyl Aryl oder Heteroaryl bedeutet,

und in denen X ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^9$ -Gruppe und
 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten

und R^9 ein Wasserstoffatom oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl, wobei die vorstehend für R^9 genannten Gruppen jeweils durch eine der für R^{10} genannten Gruppen substituiert sein können bedeuten

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen R^1 und R^2 sowie R^5 bis R^7 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe oder R^3 und R^4 gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylenbrücke bedeuten

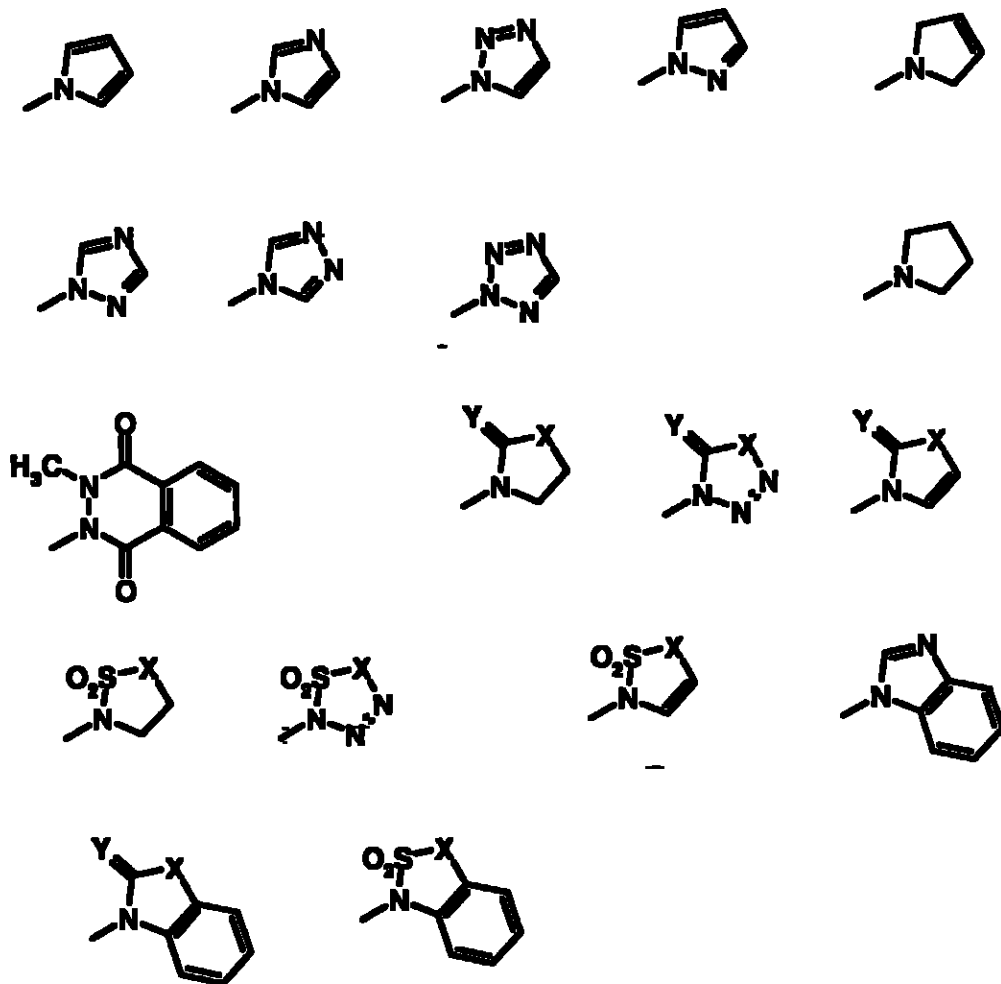
Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R^1 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, Halogen, CN, $-NR^8CO$ -(C_1 - C_8 Alkyl), $-NR^8SO_2$ -(C_1 - C_3 -Alkyl), $-CO_2R^8$, $-SO_2R^8$, $-CONHR^8$, $-SO_2NHR^8$ oder $-OR^8$ und R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe bedeuten

Darüberhinaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

5

R¹ eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Cyano- oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe

R² einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den gegebenenfalls substituierten Resten der Formeln



wobei die oben aufgeführten Gruppen jeweils durch eine oder mehrere Gruppen R¹⁰ substituiert sein können und

R¹⁰ OH, NO₂, CN -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NH-Alkyl -N(-Alkyl)-Alkyl, -NH-Aryl -N(-Alkyl)-Aryl -NHCO-Alkyl -NHCO₂-Alkyl -NHCO-Aryl -N(-Alkyl)CO-Alkyl -N(-Alkyl)-CO-Aryl, -NHSO₂-Alkyl, -NHSO₂-Aryl, -N(-Alkyl)-SO₂-Alkyl, -N(-Alkyl)-SO₂-Aryl, -CO₂-Alkyl, -SO₂-Alkyl, -SO₂-Aryl -CONH-Alkyl, -CONH-Aryl, -CON(Alkyl)-Alkyl -CON(-Alkyl)-Aryl, -SO₂NH-Alkyl -SO₂NH-Aryl -SO₂N(-Alkyl)-Alkyl -SO₂N(-Alkyl)-Aryl, -O-Aryl, -S-Alkyl, -S-Aryl Halogen C₁-C₁₀-Alkyl -O-(C₁-C₃-Alkyl), -COOH, -CONH₂, -CON(-Alkyl)-SO₂-Alkyl,

-CONHSO₂-Alkyl CONHOH, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-thiadiazol-3-yl 2,5-Dihydro-2-oxo-3H-1,2,4,5-oxathiadiazol-4-yl, 1-Acetyl-2-amino-propen-1-yl, Tetrazolyl Heterocyclyl Aryl oder Heteroaryl bedeutet

und in denen X ein Sauerstoffatom oder eine -NR⁹-Gruppe und Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten

R³ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe oder

R³ und R⁴ gemeinsam eine Ethylenbrücke

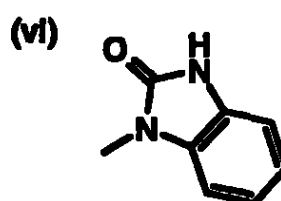
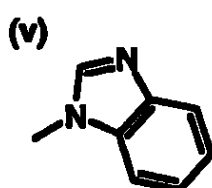
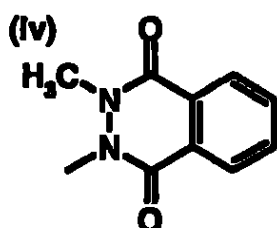
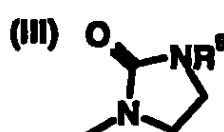
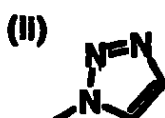
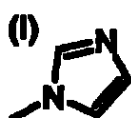
R⁶, R⁸ und R⁷ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Cyano-, Methoxy-, Methansulfonylamino-, Methansulfonyl-Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe und

R⁹ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe bedeuten

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in denen

R¹ eine gegebenenfalls durch ein Fluor- Chlor- Brom- oder Iodatom oder eine Cyano- oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe,

R² einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten der Formeln (I)-(vi)



wobei R⁹ eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom oder eine Amino- Nitro-Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl- oder Pyndylgruppe bedeutet

und wobei die oben aufgeführten Gruppen (I) bis (vi) jeweils durch eine oder zwei Gruppen R^{10} substituiert sein können und

R^{10} OH, NO_2 , CN, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, NH_2 , NH-Alkyl, N(Alkyl)-Alkyl, -NH-Aryl, N(Alkyl)-Aryl, $-\text{NHCO Alkyl}$, $-\text{NHCO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{NHCQ-Aryl}$, $-\text{N(-Alkyl)-CO-Alkyl}$, $-\text{N(-Alkyl)-CO-Aryl}$, $\text{NHSO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{NHSO}_2\text{-Aryl}$, $-\text{N(-Alkyl)-SO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{N(-Alkyl)-SO}_2\text{-Aryl}$, $-\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{-Aryl}$, $-\text{CONH-Alkyl}$, $-\text{CONH-Aryl}$, CON(Alkyl)-Alkyl , $-\text{CON(-Alkyl)-Aryl}$, $-\text{SO}_2\text{NH-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{NH-Aryl}$, $-\text{SO}_2\text{N(-Alkyl)-Alkyl}$, $-\text{SO}_2\text{N(-Alkyl)-Aryl}$, $-\text{O-Aryl}$, $-\text{S-Alkyl}$, $-\text{S-Aryl}$, Halogen, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $-\text{O-(C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl)}$, COOH , $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON(Alkyl)-SO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{CONHSO}_2\text{-Alkyl}$, $-\text{CONHOH}$, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-2-oxo-3H-1,2,4-oxathiadiazol-4-yl, 1-Acetyl, 2-amino-propen-1-yl, Tetrazolyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet

R^3 und R^4 unabhängig voneinander eine Methyl- oder Ethylgruppe oder

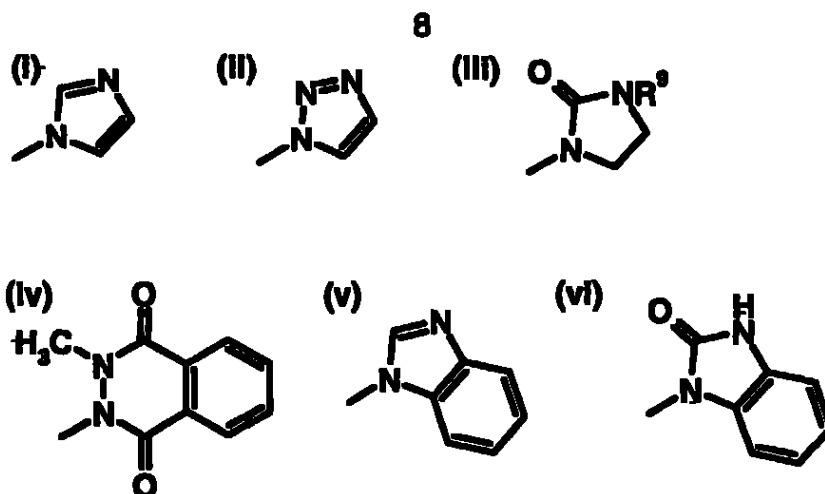
R^3 und R^4 gemeinsam eine Ethylenbrücke und

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Cyano-, Methoxy-, Methansulfonylamino-, Methansulfonyl-, Difluor-methoxy-, Trifluormethoxy-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe bedeuten

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

R^1 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb oder eine Cyano- oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe,

R^2 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten der Formeln (I)-(vi)



wobei R^9 eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom oder eine Amino-, Nitro-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe bedeutet

und wobei die oben aufgeführten Gruppen (i) bis (vi) jeweils durch eine oder zwei Gruppen R^{10} substituiert sein können und

R^{10} OH, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{I}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, C_1 - C_3 -Alkyl, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$ Benzylloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methoxycarbonyl CONHOH Tetrazol-5-yl Pyridinyl Methoxy-pyridinyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Methoxy, Amino, Nitro, Dimethylamino- Methylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Dimethylamino-sulfonylamino-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl- Benzylloxycarbonyl-, Hydroxyamino-carbonyl- oder Tetrazol-5-yl substituiertes Phenyl, Thiophenyl, 5-Methyl-thiophen-2-yl, 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl oder 1-Acetyl-2-amino-propenyl bedeutet

R^3 und R^4 jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine Ethylenbrücke und

R^5 , R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten

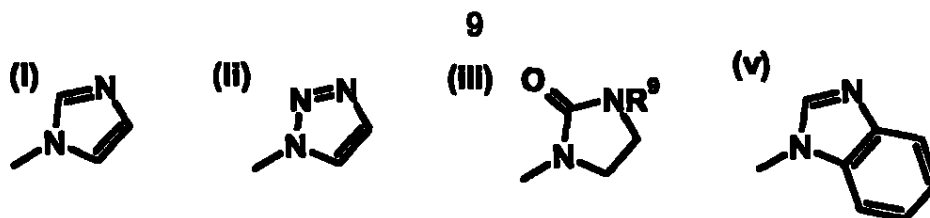
Ganz besonders hervorzuheben sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

R^1 eine Phenylgruppe

R^2 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten der Formeln (I)-(III) oder (v)

ZG

30



wobei R^9 eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom oder eine Amino- Nitro- Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl- oder Pyndylgruppe bedeutet

und wobei die oben aufgeführten Gruppen (i) bis (iii) und (v) jeweils durch eine Gruppe R^{10} substituiert sein können und

R^{10} ein Iodatom oder eine Nitro-, Amino- Methyl- Carboxy- Methoxycarbonyl-

Ethoxycarbonyl-, Pyndin-4-yl-, Pyridin-2-yl- 6-Methoxy-pyndin-3-yl-, Thio-

phen-2-yl-, 5-Methyl-thiophen-2-yl-, 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl-, 1-Acetyl-2-

amino-propen-1-yl- oder eine Phenylgruppe wobei die Phenylgruppe vor-

zugsweise in Position 4, durch ein Fluoratom oder durch eine Hydroxy-,

Methoxy- Nitro- Amino- Dimethylamino-, Methylcarbamylamino-, Methyl-

sulfonylamino- Dimethylamino-sulfonylamino- Carboxy- Ethoxycarbonyl-

Benzyloxycarbonyl- Hydroxyaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-ylgruppe substi-

tuert sein kann bedeutet

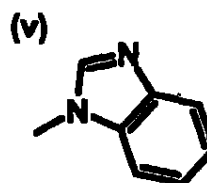
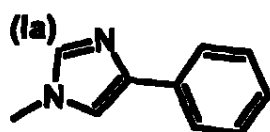
R^3 und R^4 jeweils eine Methylgruppe und

R^5 R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten

Insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen

R^1 eine Phenylgruppe

R^2 einen Rest der Formeln (Ia) oder (v)



wobei die oben aufgeführten Gruppe (i) im Phenylteil durch ein Fluoratom oder durch eine Hydroxy-, Methoxy- Nitro- Amino- Dimethylamino- Methylcarbamylamino Methylsulfonylamino- Dimethylamino-sulfonylamino- Carboxy- Ethoxycarbonyl Benzyloxycarbonyl Hydroxyaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann und

wobei die oben aufgeführten Gruppe (v) im Benzylteil durch eine Nitro-Amino- Carboxy- oder C₁₋₂-Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sein kann

R³ und R⁴ jeweils eine Methylgruppe und

R⁵ R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten

Insbesondere bevorzugt sind die folgenden Verbindungen

N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-1,4-dioxo-3,4-dihydro-1H-phthalazin-2-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-3-phenyl-imidazolidin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(4-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-methoxy-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-hydroxy-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-methanesulfonfylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-(3-{1-Hydroxy-2-[3-(4-iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid

1 {3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2 hydroxy-ethylamino] 3-methyl butyl}-1H-imidazole-4-carbonsäuremethylester

N-[3-(1-Hydroxy-2-[3-[4-(4-N N-dimethyl-sulfamoylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-(3-[2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-3-pyridin-2-yl-imidazolidin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-phenyl)-benzolsulfonamid

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazole-4-carbonsäure

N-(3-[2-[1,1-Dimethyl-3-(4-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-phenyl)-benzolsulfonamid

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäurebenzylester

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäure

N-[3-(1-Hydroxy-2-[3-[3-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-acetamid

N [3-(2 {3-[4-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

12

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(5-methyl-thiophen-2-yl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-[4-(4-Fluoro-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-[1,1-Dimethyl-3-(5-nitro-benzimidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-[1,1-Dimethyl-3-(4-thiophen-2-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-[4-(4-Dimethylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäureethylester

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[3-(4-nitro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-[3-(4-Amino-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl] 1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-[4-(1-Acetyl-2-amino-propenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-(5-Amino-benzimidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-benzimidazole-5-carbonsäure

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-benzimidazole-5-carbonsäureethylester

N-[3-[2-(1,1-Dimethyl-3-{4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]imidazol-1-yl}-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-phenyl]-benzolsulfonamid

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-hydroxy-benzamid

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Verwendung als Arzneimittel mit selektiver beta-3-agonistischer Wirkung

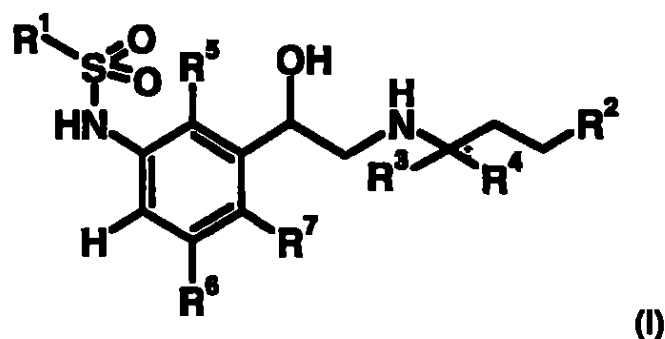
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen

Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen, wobei man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I verabreicht

Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen

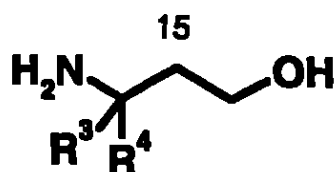
Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren physiologisch verträgliche Salze und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antidiabetika Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1 Substanzen die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen Lipidsenker Cholesterolsorptionsinhibitoren HDL erhöhende Verbindungen Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas und Modulatoren oder Stimulatoren des adrenergen Systems über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1 beta 2 und beta 3 Rezeptoren

Eine weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



worin

R^1 bis R^7 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen können
wobei eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)



(II)

worin

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen können, mittels eines Chlorierungsmittels in eine Verbindung der Formel (III)

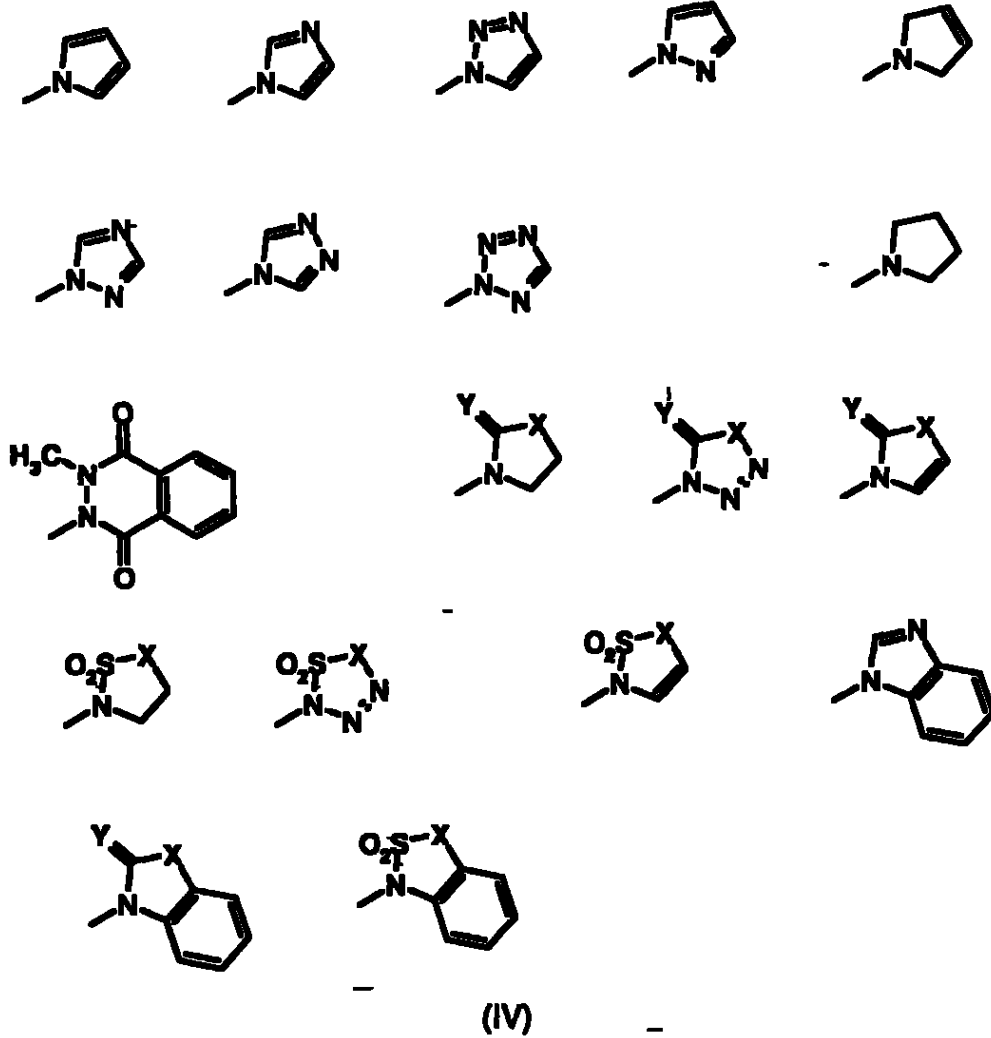


(III)

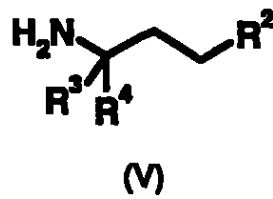
überführt,

die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls mit einer Amino-Schutzgruppe versehen, mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Formeln (IV) die einfach oder mehrfach mit R^{10} substituiert sein können,

16

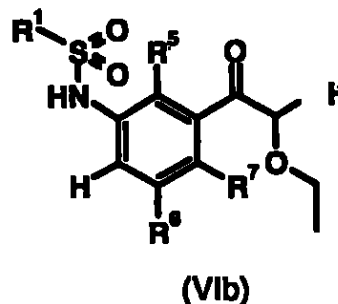
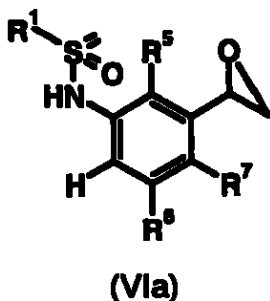


wenn X, Y, Z, R⁹ und R¹⁰ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen können, umgesetzt und das Produkt der Formel (V)



wobei R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutungen aufweisen können, mit einer Verbindung der Formel (VIa) oder (VIb)

17



wobei R^1 , R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutungen aufweisen können, wobei vorzugsweise R^6 Wasserstoff oder gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl und vorzugsweise R^7 Wasserstoff oder ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl bedeuten - umgesetzt wird

Unter Alkylgruppen sowie Alkylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, sind soweit nichts anderes angegeben wird verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wobei Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt sind. Besonders bevorzugt sind Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere solche mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise werden genannt Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl. Sofern nicht anderes erwähnt wird, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und Decyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Propyl die beiden isomeren Reste n-Propyl und iso-Propyl, die Bezeichnung Butyl n-Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl und tert-Butyl, die Bezeichnung Pentyl iso-Pentyl, Neopentyl etc.

In den vorstehend genannten Alkylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor oder Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Fluor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkylgruppe ersetzt sein.

Ebenso können in den vorstehend genannten Alkylgruppen, soweit nicht anders beschrieben, gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome beispielsweise

durch OH, NO₂, CN oder einen gegebenenfalls substituierten Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus -O-(C₁-C₆-Alkyl) vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy -O-(C₆-C₁₄-Aryl) vorzugsweise Phenoxy, -O-Heteroaryl vorzugsweise -O-Thienyl, O-Thiazolyl -O-Imidazolyl -O-Pyridyl -O-Pyrimidyl oder O-Pyrazinyl, gesättigtes oder ungesättigtes -O-Heterocycloalkyl, vorzugsweise -O-Pyrazolyl, -O-Pyrrolidinyl, -O-Pipendinyl, -O-Piperazinyl oder O-Tetrahydro-oxazinyl, C₆-C₁₄-Aryl vorzugsweise Phenyl Heteroaryl, vorzugsweise Thienyl, Thiazolyl, Imidazolyl Pyridyl Pyrimidyl oder Pyrazinyl gesättigtes oder ungesättigtes Heterocycloalkyl, vorzugsweise Pyrazolyl Pyrrolidinyl Pipendinyl Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl einen Aminrest, vorzugsweise Methylamin, Benzylamin, Phenylamin oder Heteroarylammin, gesättigte oder ungesättigte bicyclische Ringsysteme, vorzugsweise Benzimidazolyl und C₃-C₆-Cycloalkyl, vorzugsweise Cyclohexyl oder Cyclopropyl ersetzt sein

Als Alkenylgruppen sowie Alkenylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 bis 6 besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten Beispielsweise werden genannt Ethenyl Propenyl, Methylpropenyl, Butenyl, Pentenyl Hexenyl Heptenyl, Methylheptenyl, Octenyl Nonenyl und Decenyl Sofern nicht anders erwähnt, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propenyl, Butenyl Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl Octenyl, Nonenyl und Decenyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butenyl, die isomeren Reste But-1-enyl, But-2-enyl und But-3-enyl etc

In den vorstehend genannten Alkenylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein Beispielsweise können diese Alkenylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein Bevorzugt sind die Substituenten Fluor oder Chlor Besonders bevorzugt ist der Substituent Fluor Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkenylgruppe ersetzt sein

Als Alkynylgruppen sowie Alkynylgruppen, welche Bestandteil anderer Reste sind, werden verzweigte und unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 bis 6, besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet die mindestens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthalten Beispielsweise

20

40

seien genannt Ethinyl Propinyl Butinyl, Pentinyl Hexinyl Heptinyl Octinyl Noninyl und Decinyl. Sofern nicht anderes erwähnt wird, sind von den vorstehend genannten Bezeichnungen Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl, Noninyl und Decinyl sämtliche der möglichen isomeren Formen umfaßt. Beispielsweise umfaßt die Bezeichnung Butinyl, die isomeren Reste But-1-yl, But-2-yl und But-3-yl etc. In den vorstehend genannten Alkinylgruppen können gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch andere Reste ersetzt sein. Beispielsweise können diese Alkinylgruppen durch die Halogenatome Fluor, Chlor, Brom oder Iod substituiert sein. Bevorzugt sind die Substituenten Fluor oder Chlor. Besonders bevorzugt ist der Substituent Fluor. Es können gegebenenfalls auch alle Wasserstoffatome der Alkinylgruppe ersetzt sein.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 6 oder 10 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt für Phenyl, das gegebenenfalls substituiert sein kann und dabei vorzugsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NH-Alkyl, -N(Alkyl)-Alkyl, -NH-Aryl, -N(Alkyl)-Aryl, -NHCO-Alkyl, -NHCO-Aryl, -N(Alkyl)CO-Alkyl, -N(Alkyl)CO-Aryl, -NHSO₂-Alkyl, -NHSO₂-N(Alkyl)₂, -NHSO₂-Aryl, -N(Alkyl)-SO₂-Alkyl, -N(Alkyl)-SO₂-Aryl, -CO₂-Alkyl, -SO₂-Alkyl, -SO₂-Aryl, -CONH(ÖH), -CONH-Alkyl, -CONH-Aryl, -CON(Alkyl)-Alkyl, -CON(Alkyl)-Aryl, -SO₂NH-Alkyl, -SO₂NH-Aryl, -SO₂N(Alkyl)-Alkyl, -SO₂N(Alkyl)-Aryl, -O-Alkyl, -O-Aryl, -S-Alkyl, -S-Aryl, Tetrazolyl, Halogen, beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Fluor oder Chlor, insbesondere Fluor, C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₆-Alkyl, besonders bevorzugt C₁-C₃-Alkyl, ganz besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-(C₁-C₃-Alkyl), vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, -COOH oder -CONH₂.

Unter Heteroaryl-Resten sind 5- bis 10-gliedrige mono- oder bicyclische Heteroarylringe zu verstehen, in denen ein bis drei Kohlenstoffatome jeweils durch ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ersetzt sein können. Als Beispiele seien Furan, Thiophen, Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Triazin, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Thiadiazol, Oxadiazol genannt, wobei jeder der vorstehend genannten Heterocyclen gegebenenfalls ferner an einen Benzolring anneliert sein kann, wie

beispielsweise Benzimidazol und wobei diese Heterocyklen gegebenenfalls substituiert sein können und dabei vorzugsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen können OH NO₂ CN, -NH₂ -NH-Alkyl, -N(Alkyl) Alkyl -NH-Aryl, -N(Alkyl)-Aryl -NHCO-Alkyl, NHCO Aryl -N(Alkyl)-CO-Alkyl, -N(Alkyl)-CO-Aryl, -NHSO₂-Alkyl NHSO₂-Aryl, -N(Alkyl)-SO₂-Alkyl, -N(Alkyl) SO₂-Aryl -CO₂-Alkyl -SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl -CONH-Alkyl, -CONH-Aryl CON(Alkyl)-Alkyl -CON(Alkyl)-Aryl -SO₂NH-Alkyl, -SO₂NH-Aryl -SO₂N(Alkyl)-Alkyl, -SO₂N(Alkyl)-Aryl, -O-Alkyl, -O Aryl -S-Alkyl -S-Aryl, -CONH₂ Halogen, vorzugsweise Fluor oder Chlor C₁-C₁₀-Alkyl vorzugsweise C₁ C₅-Alkyl bevorzugt C₁-C₃-Alkyl besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, -O-(C₁ C₃-Alkyl), vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, -COOH, -COOCH₃, -CONH₂, -SO-Alkyl -SO₂-Alkyl, -SO₂H, -SO₃-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl

Als Cycloalkylreste werden gesättigte oder ungesättigte Cycloalkylreste mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl Cyclohexyl, Cyclohexenyl Cycloheptyl oder Cyclooctyl vorzugsweise Cyclopropyl Cyclopentyl oder Cyclohexyl, bezeichnet, wobei jeder der vorstehend genannten Cycloalkylreste gegebenenfalls ferner einen oder mehrere Substituenten tragen oder an einen Benzolring annelliert sein kann

Als Heterocycloalkyl- bzw Heterocyclylreste werden, soweit in den Definitionen nicht anders beschrieben 5- 6- oder 7-gliedrige, gesättigte oder ungesättigte Heterocyklen die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können bezeichnet wie beispielsweise Tetrahydrofuran Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Dihydrothiophen Thiolan, Dithiolan, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazolin, Pyrazolidin, Imidazolin Imidazolidin, Tetrazol, Piperidin, Pyndazin, Pymidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morphin Thiomorpholin, Diazepan, Oxazin Tetrahydro-oxaziny Isothiazol, Pyrazolidin vorzugsweise Pyrazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl oder Tetrahydro-oxazinyl wobei der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sein kann

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I), die einen *in-vivo* abspaltbaren Rest enthalten stellen sogenannte Prodrugs dar und Verbindungen der allge-

meinen Formel I die zwei *in-vivo* abspaltbare Reste enthalten sogenannte Doppel-
Prodrugs

Unter einer *in-vivo* in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise ein
Ester der Formel $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ zu verstehen wobei

R^{11} Hydroxymethyl, Alkenyl Alkynyl, Aryl Heteroaryl Cycloalkenyl Heterocyclo-
alkyl C_1 C_3 -Alkoxy-carbonyl 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol, $-\text{C}(-\text{Alkyl})(-\text{Alkyl})$ -
 $\text{OC}(\text{O})$ -Alkyl, $-\text{CHC}(\text{O})\text{NH}(-\text{Alkyl})$, $-\text{CHC}(\text{O})\text{N}(-\text{Alkyl})(-\text{Alkyl})$

-Alkyl vorzugsweise C_1 - C_6 -Alkyl besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl Iso-
propyl, n-Butyl, n-Pentyl oder n-Hexyl

Cycloalkyl, vorzugsweise C_1 - C_6 -Cycloalkyl besonders bevorzugt Cyclohexyl,

$-(\text{C}_1$ - C_3 -Alkyl)-aryl vorzugsweise $(\text{C}_1$ C_3 -Alkyl) phenyl, besonders bevorzugt Benzyl,

$-\text{CHC}(\text{O})\text{N}(-\text{Alkyl})(-\text{Alkyl})$, vorzugsweise $-\text{CHC}(\text{O})\text{N}(-\text{C}_1$ - C_3 -Alkyl) $(-\text{C}_1$ - C_3 -Alkyl) be-
sonders bevorzugt $-\text{CHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

$-\text{CH}(-\text{Alkyl})\text{OC}(\text{O})$ -Alkyl, vorzugsweise $-\text{CH}(-\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ $(-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl), besonders
bevorzugt $-\text{CH}(-\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ Methyl, $-\text{CH}(-\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ -Ethyl $-\text{CH}(-\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ -n-
Propyl, $-\text{CH}(-\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ -n-Butyl oder $-\text{CH}(-\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})$ -t-Butyl, oder

$\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -Alkyl, vorzugsweise $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ $(-\text{C}_1$ - C_6 -Alkyl), besonders bevorzugt

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -Methyl, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -Ethyl, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -n-Propyl, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -n-Butyl oder
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ t-Butyl, bedeutet

Unter einer *in-vivo* in eine Sulfonamid- oder Aminogruppe überführbare Gruppe ist
beispielsweise eine der folgenden Gruppen zu verstehen

-OH -Formyl, $-\text{C}(\text{O})$ -Alkyl, $-\text{C}(\text{O})$ -Aryl $-\text{C}(\text{O})$ -Heteroaryl, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ -Alkyl
 $-\text{CH}(-\text{Alkyl})\text{OC}(\text{O})$ -Alkyl $-\text{C}(-\text{Alkyl})(-\text{Alkyl})\text{OC}(\text{O})$ -Alkyl,

$-\text{CO}_2$ -Alkyl vorzugsweise C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl, besonders bevorzugt Methoxy-
carbonyl, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl- n-Butyl-
oxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl-, n-Hexyloxycarbonyl-, Cyclohexyloxycar-
bonyl-, n-Heptyloxycarbonyl-, n-Octyloxycarbonyl- oder n-Nonyloxycarbonyl-,

$-\text{CO}_2$ $(-\text{C}_1$ - C_3 -Alkyl)-Aryl, vorzugsweise $-\text{CO}_2$ $(\text{C}_1$ C_3 -Alkyl)-Phenyl, besonders bevor-
zugt Benzyloxycarbonyl-,

$-\text{C}(\text{O})$ -Aryl vorzugsweise Benzoyl-,

$\text{C}(\text{O})$ -Heteroaryl vorzugsweise Pyridinoyl- oder Nicotinoyl- oder

C(O)-Alkyl vorzugsweise -C(O)-(-C₁-C₈ Alkyl) besonders bevorzugt 2-Methylsulfonylethoxycarbonyl- 2-(2-Ethoxy)-ethoxycarbonyl-

Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor oder Fluor insbesondere bevorzugt Fluor bezeichnet

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren, Diastereomeren oder Racemate, Prodrugs, Doppel Prodrugs und in Form der Tautomere, Salze, Solvate und Hydrate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure oder organische Säuren, wie beispielsweise Oxal-, Fumar-, Diglycol-, Ameisen-, Äpfel-, Benzoe-, Benzolsulfon-, Camphersulfon-, Essig-, Ethansulfon-, Glutarn-, Malein-, Mandel-, Milch-, Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Succin-, *para*-Toluolsulfon-, Trifluoressig-, Wein-, Zitronen- oder Methansulfonsäure vorliegen

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe oder eine andere saure Gruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Ellet E. L. in "Topics In Stereochemistry" Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-

chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation in ihre Diastereomeren auftrennen, die falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Campher-sulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Der Substituent R^1 kann gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Heteroaryl, vorzugsweise substituiertes Phenyl bedeuten. Insbesondere bevorzugt bedeutet der Substituent R^1 Phenyl.

Der Substituent R^2 kann ein einfach oder mehrfach mit R^{10} substituiertes Heteroaryl oder Heterocyclyl bedeuten, wobei R^2 mindestens ein Stickstoffatom enthält. Besonders bevorzugt ist ein einfach oder mehrfach mit R^{10} substituiertes Triazol, ein einfach oder mehrfach mit R^{10} substituiertes 1,4-Dioxo-3,4-dihydro-1H-phthalazin, ein einfach oder mehrfach mit R^{10} substituiertes 2-Oximidazolidin, ein einfach oder mehrfach mit R^{10} substituiertes Benzimidazol oder ein einfach oder mehrfach mit R^{10} substituiertes Imidazol.

Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R^2 sind ein einfach mit R^{10} substituiertes 1H-[1,2,3]triazol-1-yl, ein einfach mit R^{10} substituiertes 1,4-Dioxo-3,4-dihydro-1H-phthalazin-2-yl, ein einfach mit R^{10} substituiertes 2-Oxoimidazolidin-

1-yl ein einfach mit R¹⁰ substituiertes Benzimidazol-1-yl oder ein einfach mit R¹⁰ substituiertes Imidazol-1-yl

Die Substituenten R³ und R⁴ können unabhängig voneinander Wasserstoff oder ein gegebenenfalls substituierter Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₅-Alkyl bevorzugt C₁-C₃-Alkyl bedeuten, oder R³ und R⁴ bedeuten gemeinsam eine 2- bis 7-gliedrige Alkylenbrücke, vorzugsweise eine 2- bis 5-gliedrige Alkylenbrücke, insbesondere eine Ethylenbrücke

Ein substituiertes R³ oder R⁴ ist vorzugsweise substituiert durch C₁-C₃-Alkyl
Bevorzugterweise bedeutet R³ Methyl
Bevorzugterweise bedeutet R⁴ Methyl -

Die Substituenten R⁵, R⁶ und R⁷ können unabhängig voneinander Wasserstoff oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, -NR⁸CO-(C₁-C₅-Alkyl), -NR⁸CO-Aryl, -NR⁸SO₂-(C₁-C₅-Alkyl), -NR⁸SO₂-Aryl, -CO₂R⁸, -SO₂R⁸, -CONHR⁸, -SO₂NHR⁸, -OR⁸, gegebenenfalls substituiertem C₃-C₆-Cycloalkyl und gegebenenfalls substituiertem C₁-C₁₀-Alkyl bedeuten, vorzugsweise Wasserstoff, Halogen, Cyano, Methoxy, Methansulfonylamino, Methansulfonyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Difluormethyl oder Trifluormethyl insbesondere Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Cyano

Eine ganz besonders bevorzugte Bedeutung der Substituenten R⁵, R⁶ und R⁷ ist Wasserstoff

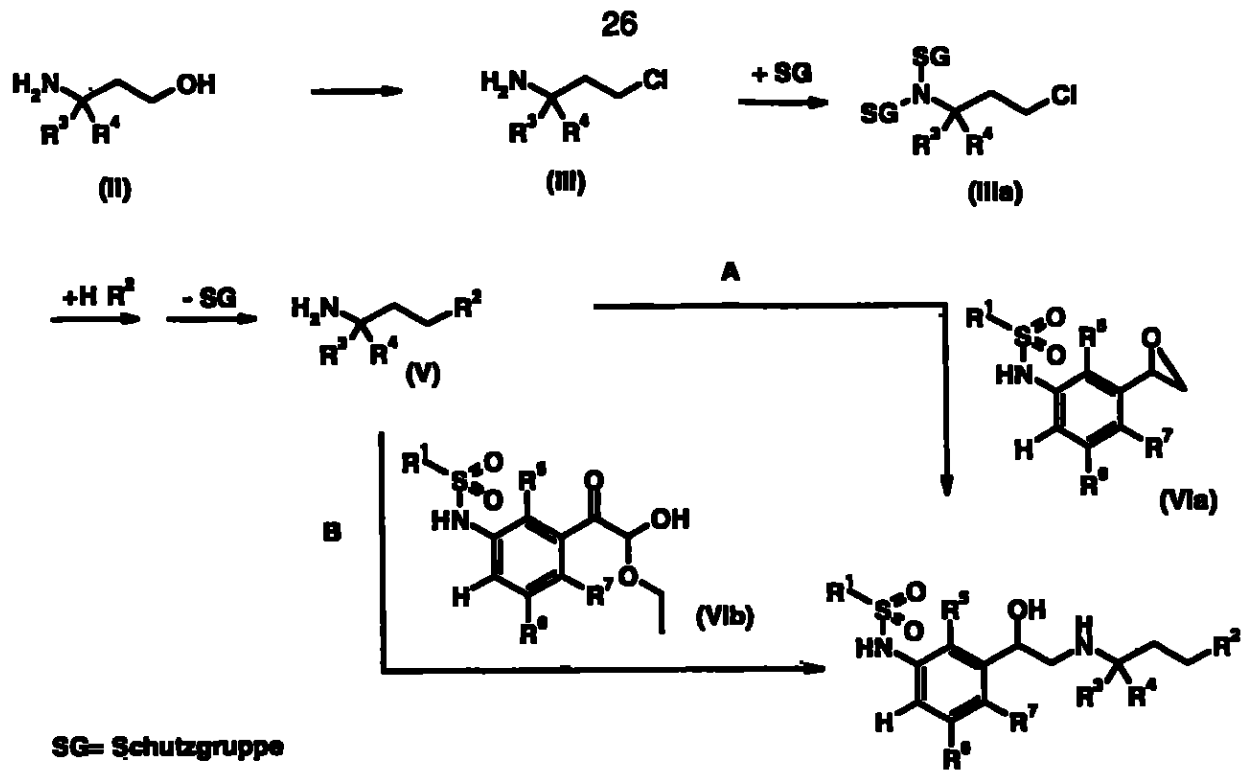
Der Substituent R⁸ kann Wasserstoff oder C₁-C₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl bedeuten

Der Substituent R⁹ kann Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Aryl oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyridyl oder Thiophenyl bedeuten

Der Substituent R¹⁰ kann OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NH-Alkyl, -N(-Alkyl), Alkyl, -NH-Aryl, -N(-Alkyl)-Aryl, -NHCO-Alkyl, -NHCO-Aryl, N(-Alkyl)CO-Alkyl, -N(-Alkyl)CO-Aryl, -NHSO₂-Alkyl, -NHSO₂-Aryl, -N(-Alkyl)SO₂-Alkyl, -N(-Alkyl)

SO₂-Aryl -CO₂ Alkyl -SO₂-Alkyl -SO₂-Aryl -CONH-Alkyl -CONH-Aryl
 -CON(-Alkyl)-Alkyl, CON(Alkyl)-Aryl -SO₂NH-Alkyl -SO₂NH-Aryl
 -SO₂N(Alkyl) Alkyl, SO₂N(-Alkyl) Aryl, O-Alkyl, -O Aryl, -S-Alkyl -S Aryl,
 Halogen, C₁ C₁₀-Alkyl, -O-(C₁-C₃-Alkyl), -COOH, -CONH₂, -CON(-Alkyl)SO₂
 Alkyl, -CONHSO₂-Alkyl, -CONHOH, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-
 yl 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-2-oxo-3H-1,2,4-oxa-
 thiadiazol-4-yl Tetrazolyl Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten
 Vorzugsweise bedeutet R¹⁰-OH NO₂, -CN -NH₂ -I, N(CH₃)₂ -NHCO₂CH₃,
 -NHSO₂CH₃ -SO₂N(CH₃)₂ -CO₂H Benzyloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl
 Methoxycarbonyl CONHOH, Tetrazol 5-yl, Pyridin-4-yl, Pyridin-2 yl, 6-
 Methoxy-pyridin-3-yl, Phenyl 4-Hydroxyphenyl, 4-Fluorphenyl 4-Methoxy-
 phenyl, 4-Aminophenyl, 4-Nitrophenyl Thiophen-2-yl, 5-Methyl-thiophen-2-yl
 3,5-Dimethyl Isoxazol-4-yl oder 1-Acetyl-2-amino-propenyl

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach den im folgenden
 beschriebenen Syntheseverfahren erfolgen wobei die Formeln (I) bis (VI) und die
 Substituenten der allgemeinen Formeln R¹ bis R⁷ die zuvor genannten Bedeutungen
 haben Diese Verfahren sind als Erläuterung der Erfindung zu verstehen ohne
 selbige auf deren Gegenstand zu beschränken



Allgemeine Synthesevorschriften

Synthese der 3-Chloropropylamin-hydrochloride

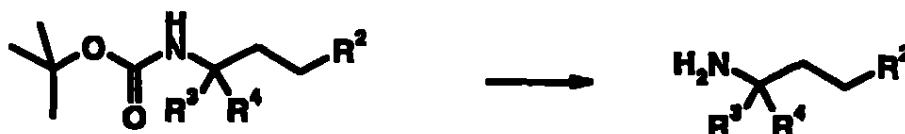
Zu einer Lösung von 100 mmol 3-Aminobutan-1-ol in 50 mL Methylenchlorid / Dimethylformamid (50:1) wurden bei 0°C unter heftigen Rühren langsam 130 mmol Thionylchlorid getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch etwa 1 Stunde (h) unter Rückfluß gekocht und anschließend etwa 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand unter Rühren mit 10 mL Acetonitril versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet.

Synthese der (3-Chloropropyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Zu einer Lösung von 140 mmol 3-Chloropropylamin-hydrochlorid und 330 mmol Triethylamin in 400 mL Methylenchlorid wurden bei Raumtemperatur unter heftigen Rühren portionsweise 100 mmol Di-tert-butylidicarbonat gegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch etwa 4 Tage (d) bei Raumtemperatur (RT) gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in etwa 100 mL Essigester und etwa 200 mL Wasser aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit etwa 100 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden etwa dreimal mit 100 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Synthese der substituierten (3-Aminopropyl)-carbaminsäure tert-Butylester

Zu einer Lösung von 10 mmol HR² in 15 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidin wurden bei 5°C unter heftigen Rühren 11 mmol Natriumhydrid portionsweise gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde das Reaktionsgemisch etwa 1 h bei 0°C gerührt und 10 mmol (3-Chloropropyl)-carbaminsäure-tert-butylester in 5 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidin sowie 1 mmol Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde ca. 48 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in 450 mL Eiswasser/ Essigester 2:1 gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase etwa dreimal mit 100 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden etwa fünfmal mit 100 mL Wasser gewaschen, mit etwa 100 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt.

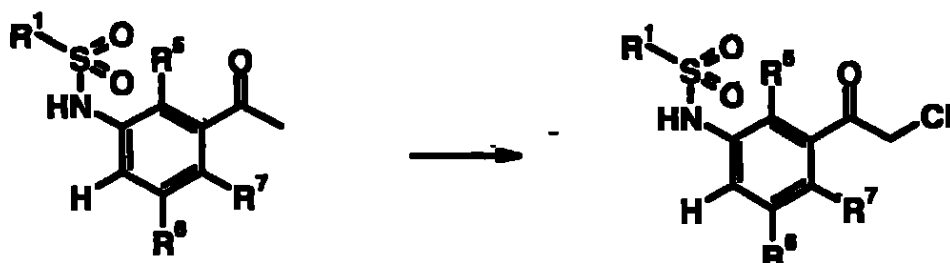
Synthese der substituierten Amine

Zu einer Lösung von 1 mmol {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester in 5 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur unter heftigen Rühren 2 mL Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde ca. 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt oder durch Flashsäulenchromatographie gereinigt.

Aus dem erhaltenen Amin Bistrifluoroacetat wurde nach bekannten Methoden die freie Base dargestellt

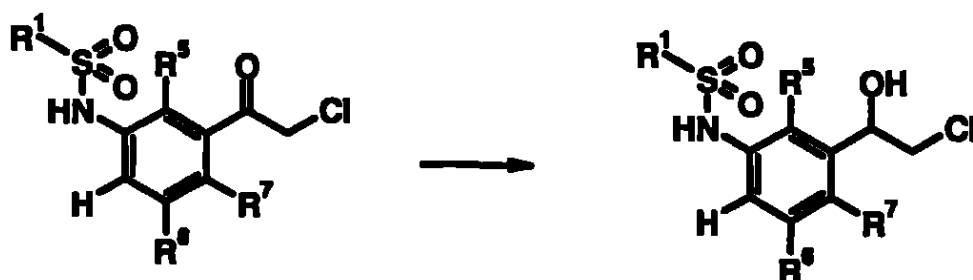
Syntheseweg A)

Synthese der substituierten 2-Chloro-1-phenylethanone



Zu einer Lösung von 10 mmol 1-Phenylethanon in etwa 50 mL Dichlormethan wurden bei 0°C unter heftigen Rühren 30 mmol Sulfurylchlorid über ca. 30 min getropft. Das Reaktionsgemisch wurde ca. 3 h refluxiert, auf Raumtemperatur gekühlt, mit etwa 50 mL Wasser, etwa 50 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und etwa 50 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Synthese der substituierten 2-Chloro-1-phenylethanol

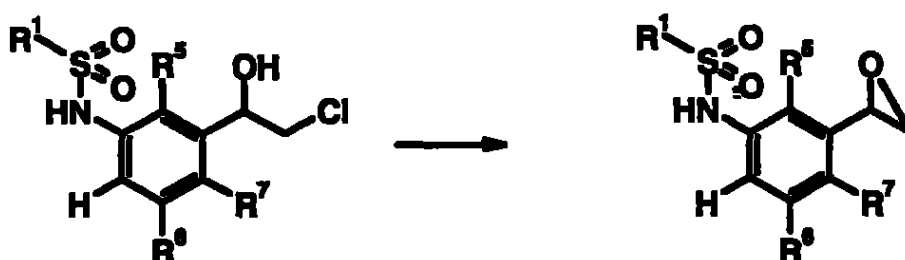


Zu einer Lösung von 10 mmol 2-Chloro-1-phenylethanon in etwa 25 mL Tetrahydrofuran wurden bei 10°C unter heftigen Rühren 11 mmol Boran-Tetrahydrofuran Kom-

plex (1M in Tetrahydrofuran) über ca. 30 min getropft. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde das Reaktionsgemisch ca. 16 h bei Raumtemperatur gerührt und danach in etwa 450 mL Wasser/ Essigester 2:1 gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase etwa dreimal mit 100 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden etwa zweimal mit 100 mL Wasser gewaschen, mit etwa 100 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt.

Durch Verwendung eines enantioselektiven Reduktionsmittels (Shinichi I. *Organic Reactions* 1998, 52, 395-576, Wallabaum, S., Martens, J. *Tetrahedron Asymmetry* 1992, 3, 1475-1504, Hett, R., Senanayake, C. H. Wald, S. A. *Tetrahedron Letters* 1998, 39, 1705-1708, Yaozhong J., Yong Q., Aiqiao, M., Zhitang M. *Tetrahedron Asymmetry* 1994, 5, 1211-1214, Sawa, I., Konishi, Y., Maemoto, S., Hasegawa, J. WO 9201804A1 1992, Yasohara, Y., Sawa, I., Ueda, M., Hasegawa, J., Shimizu, A., Kataoka, M., Wada, M., Kawabata, J. JP 11215995, 1999, Hamada, T., Toni, T., Izawa, K., Noyon R., Ikanya, T. *Organic Letters* 2002, 4, 4373-4376) können die 2-Chloro-1-phenylethanoole auch enantiomerenrein erhalten werden. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind die (R)-Enantiomere.

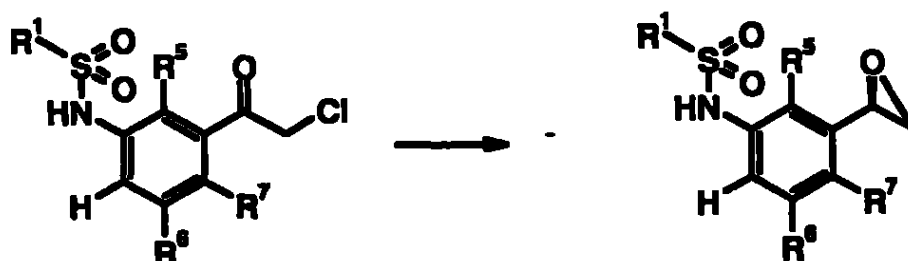
Synthese der substituierten Phenyloxirane



Zu einer Lösung von 10 mmol 2-Chloro-1-phenylethanol in etwa 30 mL Acetonitril wurden 13 mmol Kaliumcarbonat und 2 mmol Natriumiodid gegeben. Das Reaktionsgemisch ca. 8 h refluxiert und darauf in etwa 150 mL Wasser/Essigester 2:1 gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase etwa dreimal mit 50

mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit etwa 50 mL Wasser gewaschen, mit etwa 50 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt.

Synthese der substituierten Phenylloxiran-(R)-Enantiomere

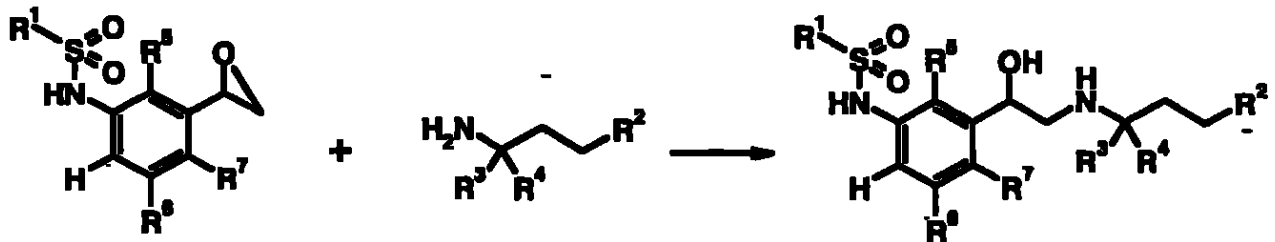


Die Durchführung erfolgt in Analogie zu einem in der Literatur beschriebenen Verfahren (Org. Lett. 2002, 4, 4373-4376).

Zu einer Lösung von 30 mmol eines substituierten 2-Chloro-1-phenylethanons und 0,03 mmol $\text{Cp}^*\text{RhCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (Cp^* = Pentamethylcyclopentadienyl und TsDPEN = (1S,2S)-N-p-Toluensulfonyl-1,2-diphenylethyldiamin) in 15 mL Dimethylformamid werden bei 0°C 6 mL eines Gemisches aus Ameisensäure und Triethylamin (Molverhältnis = 5:2) getropft. Man lässt 24 h bei 0°C rühren und gibt darauf 45 mg Katalysator und 6 mL eines Gemisches aus Ameisensäure und Triethylamin (Molverhältnis = 5:2) nach. Nach weiteren 2,5 h Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung bei 0°C mit 33,9 mL Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1,5 h bei 0°C gerührt, darauf mit 13,5 mL Eisessig angesäuert und etwa dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden etwa dreimal mit Wasser und darauf mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt.

Die weiteren Umsetzungen erfolgen jeweils analog ausgehend von racemischen Edukten werden racemische Produkte und ausgehend von enantiomerenreinen Verbindungen werden enantiomerenreine Produkte erhalten Alternativ kann eine racemisch vorliegende Endverbindung beispielsweise durch chirale Säulenchromatographie oder Umkristallisation mit geeigneten chiralen Gegenionen in die beiden Enantiomere getrennt werden

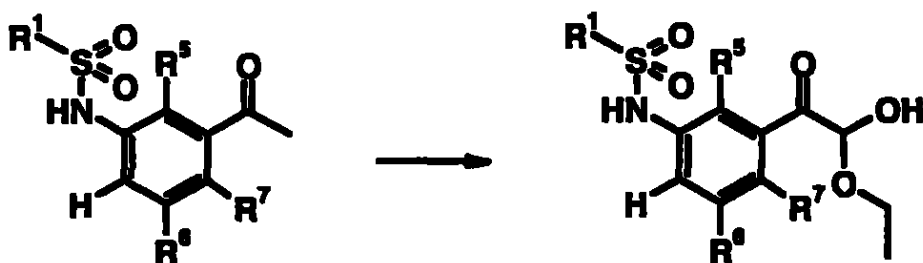
Synthese der substituierten Ethanolamine



Zu einer Lösung von 1 mmol Amin in 2 mL Ethanol wurde 1 mmol Phenylloxiran gegeben und ca. 18h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde durch Flaschensäulenchromatographie oder Umkristallisation gereinigt. Dabei wurde das freie Ethanolamin oder das entsprechende Salz als Feststoff erhalten.

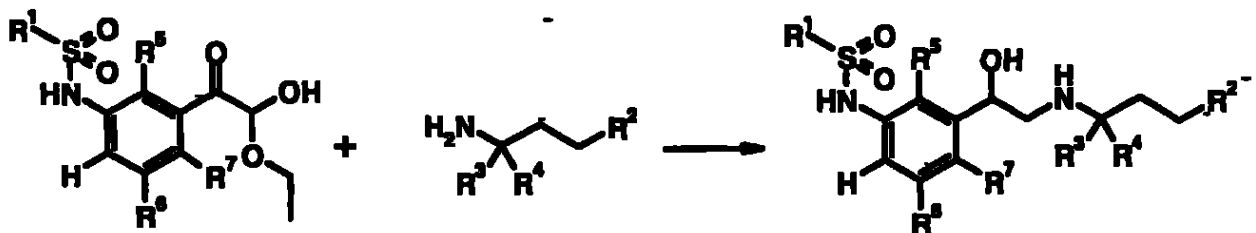
Syntheseweg B)

Synthese der substituierten Ethoxy-hydroxyketone



Zu einer Lösung von 30 mmol 1 phenylethanon in etwa 50 mL Dioxan wurden 5 ml Wasser 5g Aktivkohle und 60 mmol Selendioxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde ca 20 h bei 80°C gerührt und darauf am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in etwa 30 ml Ethanol gelöst und ca 6h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde vom Lösungsmittel befreit in etwa 150 mL Essigester gelöst, etwa dreimal mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt.

Synthese der substituierten Ethanolamine



Zu 1 mmol Amin Bistrifluoroacetat in 10 mL Ethanol wurde 1 mmol Ethoxy-hydroxyketon gegeben und ca 18h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und darauf mit 3 mmol Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere ca 3 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 20 mL gesättigter wässriger Kaliumcarbonatlösung und 20 mL Essigester versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie oder Umkristallisation gereinigt. Dabei wurde das freie Ethanolamin oder das entsprechende Salz als Feststoff erhalten.

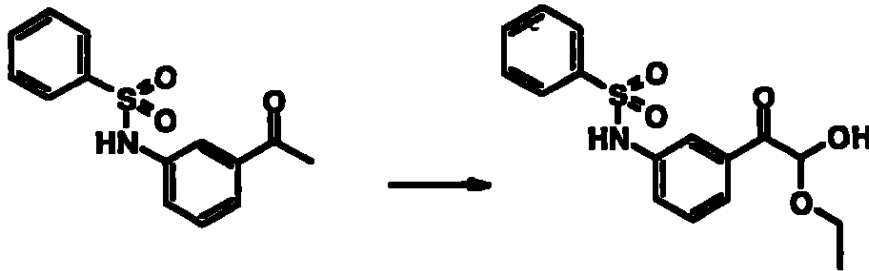
Suzuki-Kupplung von substituierten Iodoimidazolen mit substituierten Boronsäuren

1 mmol Iodoimidazol, 2 mmol Arylboronsäure, 0,01 mmol Tetrakis(triphenylphosphino)palladium und 0,01 mmol Tetrabutylammoniumbromid in 20 mL gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung / Toluol (1:1) wurden ca. 3 d unter Rückfluß

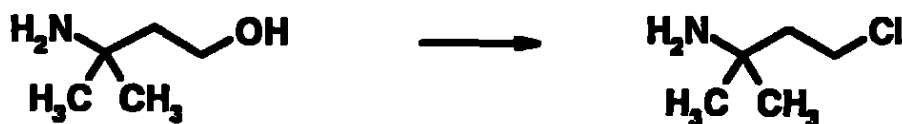
gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur mit etwa 100 mL Toluol Wasser (1:1) versetzt, die Phasen getrennt und die organische Phase etwa dreimal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie gereinigt. Dabei wurde das gewünschte Phenylimidazol als farbloses Öl erhalten.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Analogie zu nachfolgenden Synthesebeispielen synthetisiert werden. Diese Beispiele sind nur als exemplarische Vorgehensweise zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne selbige auf dessen Gegenstand zu beschränken.

Beispiel 22

Synthese von N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxyacetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

Zu einer Lösung von 1,65 g (6,00 mmol) N-(Acetylphenyl)benzolsulfonamid in etwa 10 mL Dioxan wurde 1 ml Wasser, 1 g Aktivkohle und 2,66 g (24 mmol) Selendioxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde ca. 4 d bei 80°C gerührt und darauf am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in etwa 30 ml Ethanol gelöst und ca. 4 h refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit, in etwa 100 mL Essigester gelöst, etwa dreimal mit 30 ml gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 0,917 g (2,73 mmol, 46 %) N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxyacetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid als gelber Feststoff erhalten.

Synthese von 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 53,0 g (514 mmol) 3-Amino-3-methylbutanol in 255 mL Methylenchlorid / Dimethylformamid (50:1) wurden bei 0°C unter heftigen Rühren langsam 48,7 mL (668 mmol) Thionylchlorid getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß gekocht und anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand unter Rühren mit 50 mL Acetonitril versetzt. Der Feststoff wurde abfiltriert und 18 h

36

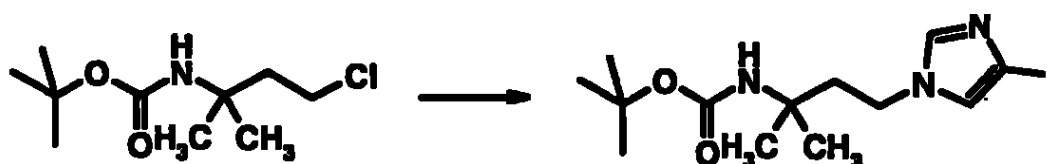
bei 45°C getrocknet. Dabei wurden 67,9 g (430 mmol, 84 %) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid als farbloser Feststoff erhalten.

Synthese von (3-Chloro-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester



Zu einer Lösung von 48,8 g (309 mmol) 3-Chloro-1,1-dimethylpropylamin-hydrochlorid und 100 mL (718 mmol) Triethylamin in 900 mL Methylenchlorid wurden bei Raumtemperatur unter heftigen Rühren portionsweise 101 g (218 mmol) Di-tert-butylidicarbonat gegeben. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 4 d bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 250 mL Essigester und 400 mL Wasser aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit 200 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dreimal mit 150 mL Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 45,3 g (204 mmol, 66 %) (3-Chloro-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

Synthese von [3-(4-Iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester

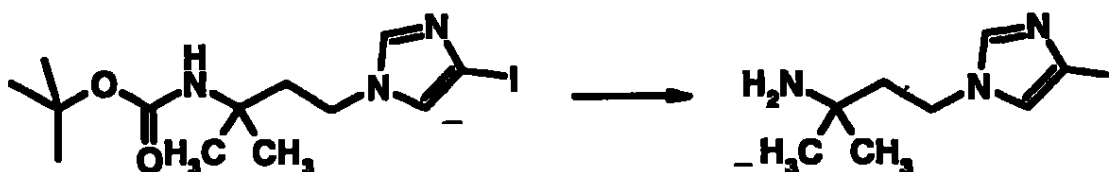


Zu einer Lösung von 3,88 g (20,0 mmol) Iodimidazol in 30 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidin wurden bei 5°C unter heftigen Rühren 0,556 g (22,0 mmol) Natriumhydrid portionsweise gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt und 4,44 g (20 mmol) (3-Chloro-1,1-

37

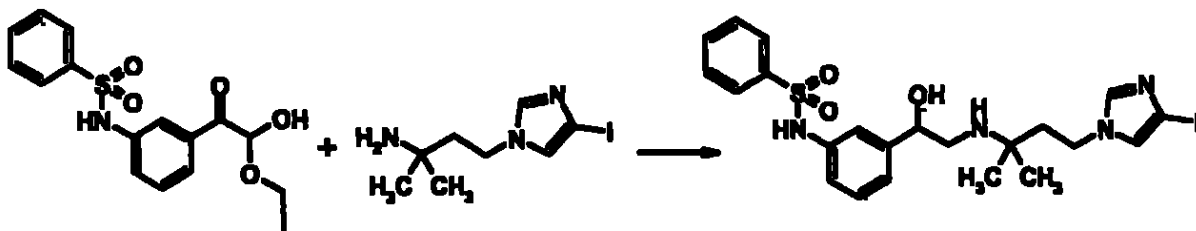
dimethyl-propyl)-carbaminsäure tert-butylester in 5 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidon sowie 0,739 g (2,00 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, 24 h bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in 750 mL Eiswasser/ Essigester 2:1 gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 150 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünfmal mit 150 mL Wasser gewaschen, einmal mit 150 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Petrolether / Essigester (80:20 → 0:100)] gereinigt. Dabei wurden 3,19 g (840 mmol, 42 %) [3-(4-Iodo-Imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propyl]-carbaminsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

Synthese von 3-(4-Iodo-Imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin



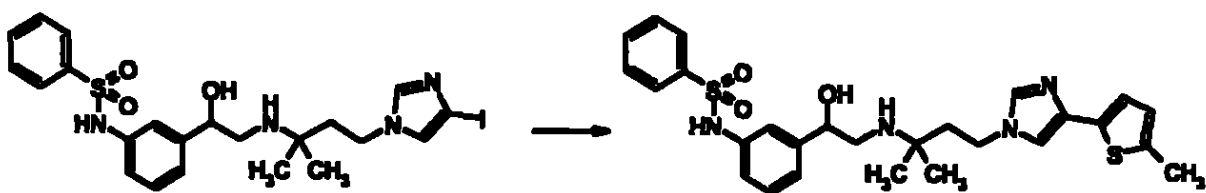
Zu einer Lösung von 1,90 g (5,00 mmol) [3-(4-Iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propyl]-carbaminsäure tert-butylester in 90 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur unter heftigen Rühren 10 mL (130 mmol) Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 100 mL Natronlauge (1M) und 100 mL Dichlormethan aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 1,37 g (4,91 mmol, 98 %) 3-(4-Iodo-Imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin als farbloses Öl erhalten.

Synthese von N-(3-{1-Hydroxy-2-[3-(4-iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid (Beispiel 10)



7.81 g (23.3 mmol) N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid und 6.50 g (23.3 mmol) 3-(4-Iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamin in 40 mL Ethanol wurden 15h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und darauf mit 3.70 g (97.9 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 20 mL gesättigter wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase getrennt und zweimal mit 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (90 : 10 : 1)] gereinigt. Dabei wurden 12.9 g (10.5 mmol, 45 %) N-(3-{1-Hydroxy-2-[3-(4-iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid als farbloser Feststoff erhalten.

Synthese von N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(5-methyl-thiophen-2-yl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (Suzuki-Kupplung)



39

0,277 g (0,500 mmol) N-(3-(1-Hydroxy-2-[3-(4-iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]ethyl)-phenyl) benzolsulfonamid, 0,807 g (0,613 mmol) 5-Methylthiophen-2-boronsäure, 0,031 g (0,038 mmol) [1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]-palladium(II)-chlorid (1:1 Komplex mit Dichlormethan), 2,00 mL wässrige Natriumcarbonatlösung (2M) und 2 mL Dioxan wurden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß in einer Mikrowelle 5 min bei 150°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt und darauf in 20 mL Dichlormethan und 20 mL Wasser gegossen. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase zweimal mit 20 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol (100:0 → 75:25)] gereinigt. Dabei wurden 0,200 g (0,381 mmol, 76 %) N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(5-methylthiophen-2-yl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid als beiger Feststoff erhalten.

Beispiele 4, 9, 18, 19, 20, 21, 23, 26, 27, 28 und 38 wurden analog zur beschriebenen Synthese von Beispiel 22 synthetisiert. Dabei wurden im letzten Reaktionsschritt statt 5-Methylthiophen-2-boronsäure folgende Reagenzien verwendet:

Beispiel 4: 4-Nitrophenylboronsäure

Beispiel 9: 4-Methansulfonylamino-boronsäure

Beispiel 16: 4-Benzoyloxycarbonylphenylboronsäure

Beispiel 19: 4-Acetamidophenylboronsäure

Beispiel 20: 3,5-Dimethylisoxazol-4-boronsäure

Beispiel 21: 2-Methoxy-5-Pyridinboronsäure

Beispiel 23: 4-Fluorophenylboronsäure

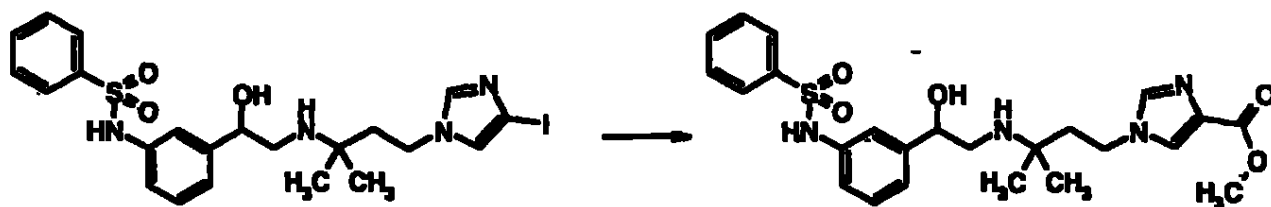
Beispiel 26: Thiophen-2-boronsäure

Beispiel 27: 4-(N,N-Dimethylamino)phenylboronsäure

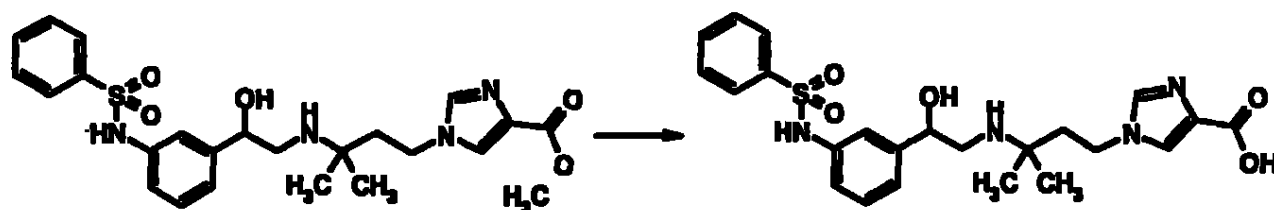
Beispiel 28: 4-Ethoxycarbonylphenylboronsäure

Beispiel 38: 4-Tetrazolylphenylboronsäure (Organic Letters 6 (2004) 19, 3265-3268)

Beispiel 14

Synthese von 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester (Beispiel 11)

0,554 g (1,00 mmol) N-(3-{1-Hydroxy-2-[3-(4-iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propyl-amino] ethyl}-phenyl) benzolsulfonamid, 0,055 g (0,100 mmol) 1,1 -Bis-(diphenyl-phosphino)-ferrocen, 0,022 g (0,100 mmol) Palladium(II)acetat, und 5 mL Methanol wurden in einem Autoklaven unter einer Kohlenmonoxidatmosphäre von 2 bar 15 h bei 50°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flash-säulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol (100:0 -> 80:20)] gereinigt. Dabei wurden 0,480 g (0,986 mmol, 99 %) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester als farbloser Feststoff erhalten.

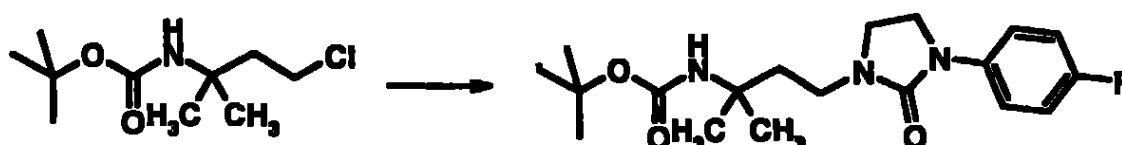
Synthese von 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-carbonsäure

Zu 7,81 g (23,3 mmol) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethyl-amino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-carbonsäuremethylester in 8 mL Tetrahydrofuran wurde 4,00 mL Natronlauge (1M) gegeben und 4h bei Raumtemperatur

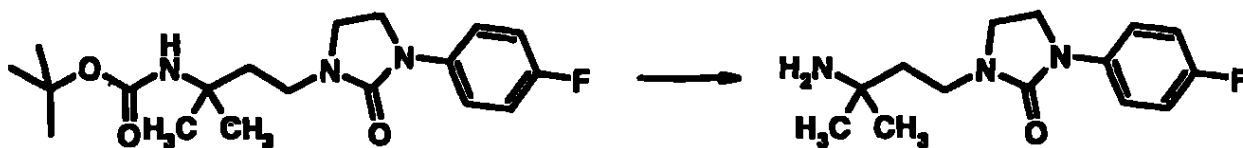
gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand dreimal mit 20 mL Methanol versetzt und filtriert. Die vereinigten methanolischen Phasen wurden am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit wobei 0,390 g (0,825 mmol, 98 %) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-carbonsäure als farbloser Feststoff erhalten wurden.

Beispiel 5

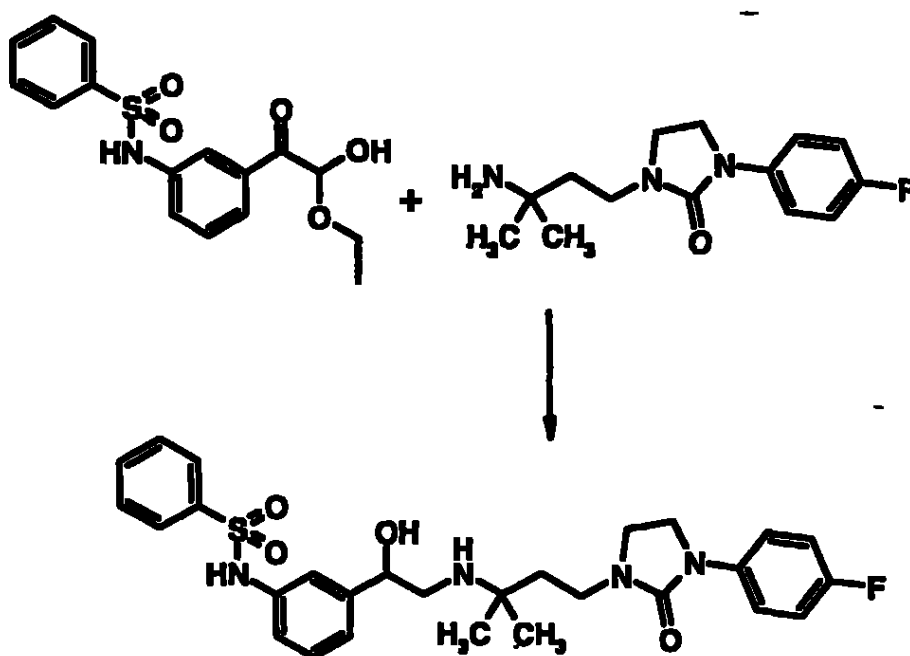
Synthese von {3-[3-(4-Fluor-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure-tert-butylester



Zu einer Lösung von 3,69 g (16,6 mmol) 1-(4-Fluor-phenyl)-imidazolidin-2-on in 20 mL 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidin wurden bei 5°C unter heftigen Rühren 0,73 g (60% in Öl, 18,3 mmol) Natriumhydrid portionsweise gegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei 0°C gerührt und 3,00 g (16,6 mmol) (3-Chloro-1,1-dimethyl-propyl)-carbaminsäure-tert-butylester sowie 0,62 g (1,67 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf in 500 mL Eiswasser / Essigester 2:1 gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 150 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden fünfmal mit 150 mL Wasser gewaschen, einmal mit 150 mL gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Petrolether / Essigester (70:30)] gereinigt. Dabei wurden 1,35 g (3,69 mmol, 22 %) [{3-[3-(4-Fluor-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure-tert-Butylester als farbloser Feststoff erhalten.

Synthese von 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-imidazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 1,35 g (3,9 mmol) {3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propyl}-carbaminsäure tert-Butylester in 20 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur unter heftigen Rühren 10 mL (130 mmol) Trifluoressigsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrührt. Dabei wurden 1,37 g (4,91 mmol, 98 %) 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-imidazolidin-2-on Bis(trifluoroacetat) als farbloser Feststoff erhalten.

Synthese von N-[3-(2-[3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

43

Aus 0 34 g (0 90 mmol) 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3-(4-fluoro-phenyl)-imidazolidin-2-on Bistrifluoroacetat wurde nach bekannten Methoden die freie Base dargestellt. Diese wurde in 4 mL Ethanol gelöst, mit 0 20 g (0 60 mmol) N-[3-(2-Ethoxy-2-hydroxy-acetyl)-phenyl]-benzolsulfonamid versetzt und 15h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0°C gekühlt und darauf mit 0 34 g (9 00 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Es wurde weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt und darauf mit 20 mL gesättigter wässriger Kaliumcarbonatlösung versetzt. Die wässrige Phase wurde von der organischen Phase getrennt und zweimal mit 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 mL gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flash-säulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol (98 2 → 75 25)] gereinigt. Dabei wurden 0,10 g (0 19 mmol 31 %) N-[3-(2-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl] 1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid als farbloser Feststoff erhalten.

Beispiele 1, 2, 3, 6, 7, 13, 15, 18, 24, 25, 29, 30, 31 und 37 wurden analog zur beschriebenen Synthese von Beispiel 5 synthetisiert. Dabei wurden im ersten Reaktionsschritt statt 1-(4-Fluoro-phenyl)-imidazolidin-2-on folgende Reagenzien verwendet:

Beispiel 1 4-Phenylimidazol

Beispiel 2 2-Methyl-2,3-dihydro-phthalazin-1,4-dion

Beispiel 3 4-Phenylimidazolidin-2-on

Beispiel 6 4-(4-Methoxyphenyl)imidazol

Beispiel 7 4-(Imidazol-4-yl)-phenol

Beispiel 13 1-Pyridin-2-yl-imidazolidin-2-on

Beispiel 15 4-(Imidazol-4-yl)-pyridin

Beispiel 18 1-(4-Hydroxyphenyl)-imidazolidin-2-on

Beispiel 24 5-Nitrobenzimidazol

Beispiel 25 4-(4-Methoxyphenyl) [1,2,3]triazol

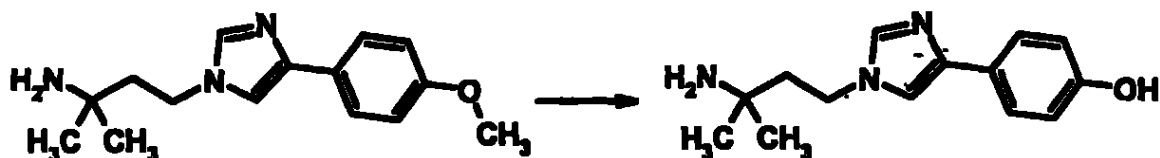
Beispiel 29 4-(4-Methoxyphenyl)-imidazolidin-2-on

Beispiel 30 4-(4-Nitrophenyl)-imidazolidin-2-on

Beispiel 31 3-(4-Methoxyphenyl) [1,2,4]triazol

Beispiel 37 Benzimidazol-5-carbonsäureethylester

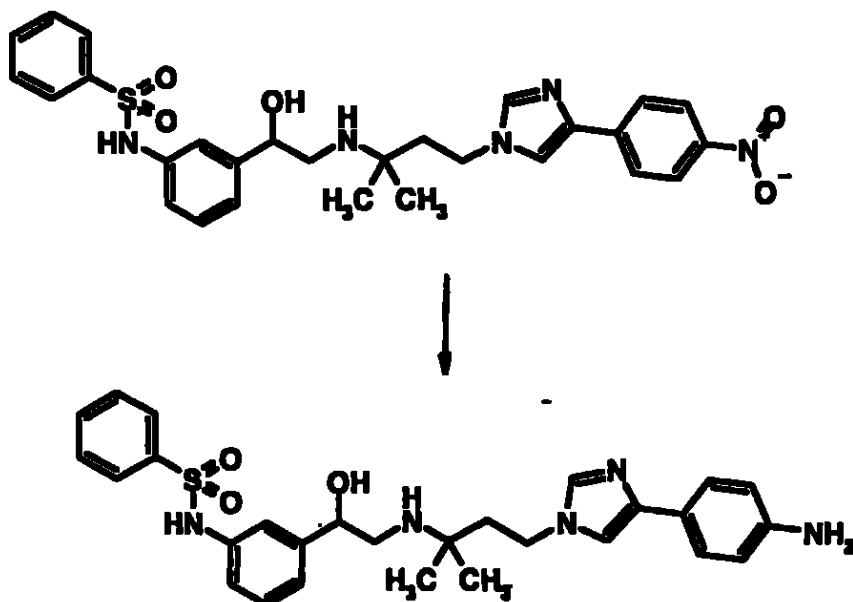
Synthese von 3-[4-(4-Hydroxy-phenyl)-Imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin (der Aminkomponente für die letzte Stufe der Synthese von Beispiel 7)



10 g (400 mmol) 3-[4-(4-Methoxy-phenyl)-Imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin und 400 g Pyridinhydrochlorid wurden in einem verschlossenen Reaktionsgefäß in einer Mikrowelle 2h bei 200°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 40 mL Eiswasser und 40 mL Essigester gegossen, der pH-Wert der wässrigen Phase mit Natronlauge (2M) auf größer 9 eingestellt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit 50mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 0,530 g (2,16 mmol, 54 %) 3-[4-(4-Hydroxy-phenyl)-Imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin als farbloser Feststoff erhalten.

1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3-(4-hydroxy-phenyl)-imidazolidin-2-on (Aminkomponente für die letzte Stufe der Synthese von Beispiel 18) wurde aus 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-imidazolidin-2-on analog zur Synthese von 3-[4-(4-Hydroxy-phenyl)-Imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamin (Aminkomponente für die letzte Stufe der Synthese von Beispiel 7) synthetisiert.

Die Synthese von 1-(3-Amino-3-methyl-butyl)-3-pyridin-2-yl-imidazolidin-2-on (Aminkomponente für die letzte Stufe der Synthese von Beispiel 13) erfolgte in analoger Weise zu den Vorschriften in DE2548663 und DE2528078.

Beispiel 8**Synthese von N-[3-(2-{3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxyethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid**

1.69 g (3.07 mmol) N-[3-(2-{3-[4-(4-Nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxyethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid, 0.10 g Palladium auf Aktivkohle, und 30 mL Methanol wurden in einem Autoklaven unter einer Wasserstoffatmosphäre von 1 bar 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Dabei wurden 1.59 g (3.05 mmol, 99 %) N-[3-(2-{3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxyethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid als farbloser Feststoff erhalten.

Beispiele 17, 32, 34 und 35 wurden analog zur beschriebenen Synthese von Beispiel 8 synthetisiert. Dazu wurden statt N-[3-(2-{3-[4-(4-Nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxyethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid folgende Verbindungen eingesetzt:

Beispiel 17: 4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäurebenzylester (Beispiel 16)

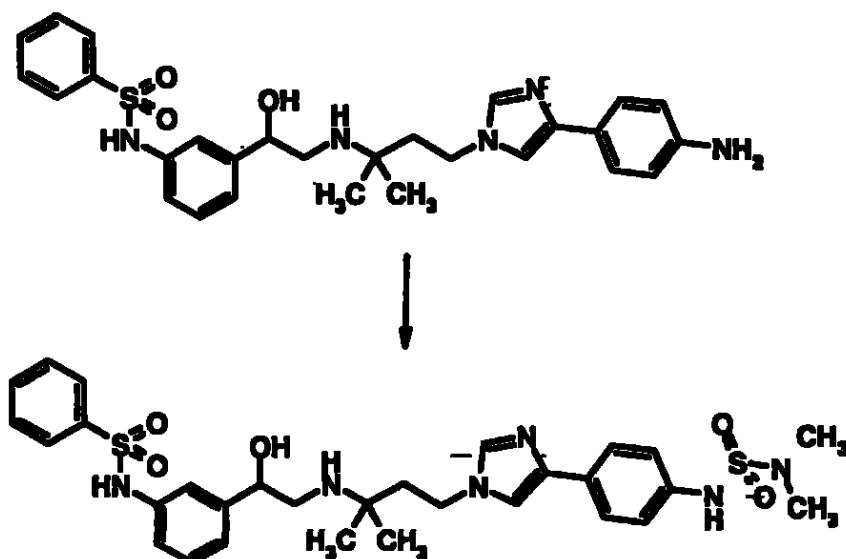
Beispiel 32: N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[3-(4-nitro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (Beispiel 30)

Beispiel 34 N-[3-(2-{3-[4-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (Beispiel 20)

Beispiel 35 N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(4-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid (Beispiel 4)

Beispiel 12

Synthese von N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-N,N-dimethylsulfamylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid



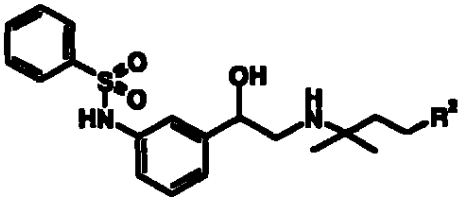
Zu 0,208 g (0,400 mmol) N-[3-(2-{3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxyethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid in 4 mL Pyridin wurde bei 0°C 0,064 mL (0,600 mmol) N,N-Dimethylsulfamylchlorid gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml Salzsäure (1M) / Essigester 1:1 gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie [Methylenchlorid / Methanol (100:0 -> 70:30)] gereinigt, wobei 0,131 g (0,209 mmol, 52 %) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-N,N-dimethylsulfamylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid als farbloser Feststoff erhalten wurden.



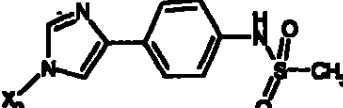
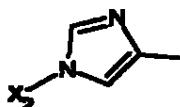
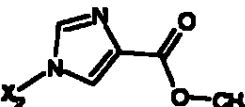
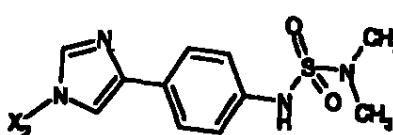
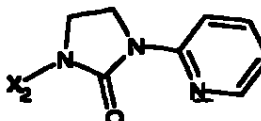
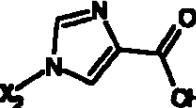
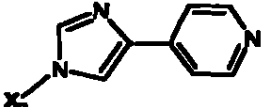
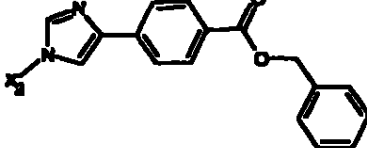
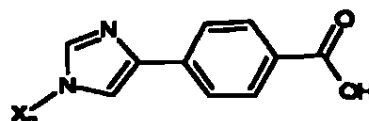
Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise werden u a die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (IA) erhalten

Die in Tabelle 1 verwendete Abkürzung X_2 steht für eine Verknüpfung mit der Position in der unter Tabelle 1 aufgeführten allgemeinen Formel anstelle des entsprechenden Reste R^2

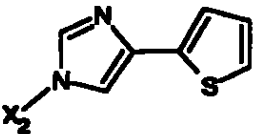
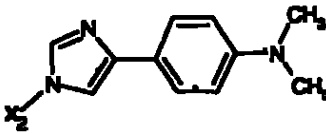
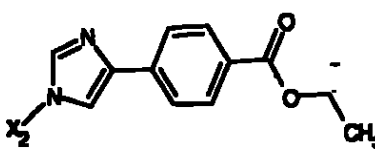
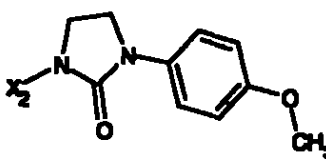
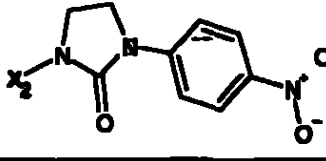
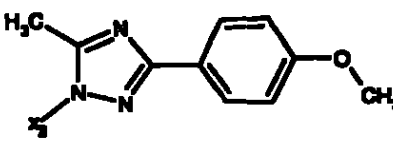
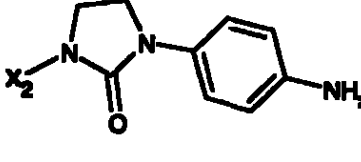
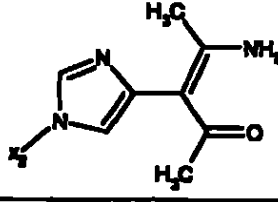
Tabelle 1

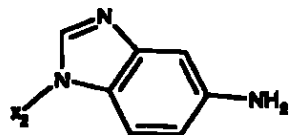
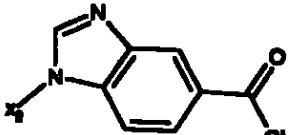
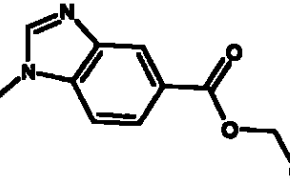
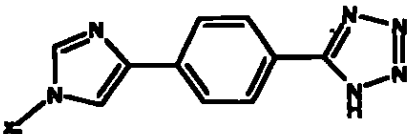
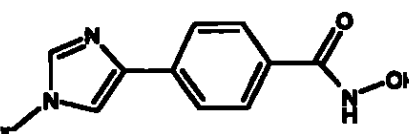


Beispiel	R ²	R _f -Wert	MS
1		DCM/MeOH 85/15, R _f 0,52	ESI (M+H) ⁺ = 505
2		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 50	ESI (M+H) ⁺ = 537
3		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 48	ESI (M+H) ⁺ = 523
4		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 38	ESI (M+H) ⁺ = 550
5		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 39	ESI (M+H) ⁺ = 539
6		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0,36	ESI (M+H) ⁺ = 535
7		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 30	ESI (M+H) ⁺ = 521
8		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 32	ESI (M+H) ⁺ = 520

Beispiel	R ²	R _F Wert	MS
9		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _F 0,23	ESI (M+H) ⁺ = 598
10		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _F 0,34	ESI (M+H) ⁺ = 555
11		DCM/MeOH 90/10 R _F 0,20	ESI (M+H) ⁺ = 487
12		DCM/MeOH 90/10 R _F 0,26	ESI (M+H) ⁺ = 627
13		DCM/MeOH 90/10 R _F 0,26	ESI (M+H) ⁺ = 524
14		DCM/MeOH/AcOH 70/30/3 R _F 0,07	ESI (M+H) ⁺ = 473
15		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _F 0,25	ESI (M+H) ⁺ = 508
16		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _F 0,34	ESI (M+H) ⁺ = 638
17		DCM/MeOH/AcOH 70/30/3, R _F 0,57	ESI (M+H) ⁺ = 549

Beispiel	R ²	R _f Wert	MS
18		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0,34	ESI (M+H) ⁺ = 539
19		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0,21	ESI (M+H) ⁺ = 562
20		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0,21	ESI (M+H) ⁺ = 524
21		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0,31	ESI (M+H) ⁺ = 536
22		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0,36	ESI (M+H) ⁺ = 525
23		DCM/MeOH 90/10 R _f 0,29	ESI (M+H) ⁺ = 523
24		DCM/MeOH 90/10 R _f 0,29	ESI (M+H) ⁺ = 524
25		DCM/MeOH 90/10 R _f 0,23	ESI (M+H) ⁺ = 536

Beispiel	R ²	R _f -Wert	MS
26		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.36	ESI (M+H) ⁺ = 511
27		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.32	ESI (M+H) ⁺ = 548
28		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.32	ESI (M+H) ⁺ = 577
29		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.46	ESI (M+H) ⁺ = 553
30		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.42	ESI (M+H) ⁺ = 588
31		DCM/MeOH 90/10, R _f 0.21	ESI (M+H) ⁺ = 550
32		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.33	ESI (M+H) ⁺ = 538
33		RP-18 F 254 MeCN/H ₂ O/AcOH 20/80/1 R _f 0.33	ESI (M+H) ⁺ = 526

34		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/9/1 R _f 0,27	ESI (M+H) ⁺ = 494
35		DCM/MeOH/AcOH 80/20/2 R _f 0,50	ESI (M+H) ⁺ = 523
36		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/9/1 R _f 0,35	ESI (M+H) ⁺ = 551
37		RP 18 F 254 MeCN/H ₂ O 1/1 R _f 0,59	ESI (M+H) ⁺ = 573
38		RP-18 F 254 MeCN/H ₂ O/AcOH 250/250/1 R _f 0,51	ESI (M+H) ⁺ = 584

Abkürzungen

AcOH Eisessig

DCM Dichlormethan

MeCN Acetonitril

MeOH Methanol

NH₄OH Konz. Lösung von Ammoniak in Wasser

RP-18 F254 Merck Reversed Phase Kieselgel 18 F254 DC-Platte

Falls nicht anders beschrieben wurden alle R_f-Werte auf Merck Kieselgel 60 F254 DC-Platten ermittelt

Chemische Namen der Beispiele (Beispiel-Nr entspricht der untenstehenden Numerierung)

Handwritten marks: a large 'X' and a signature-like mark.

- 1) N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 2) N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-1,4-dioxo-3,4-dihydro-1H-phthalazin-2-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 3) N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-3-phenyl-imidazolidin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 4) N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(4-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 5) N-[3-(2-{3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 6) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-methoxy-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid
- 7) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-hydroxy-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid
- 8) N-[3-(2-{3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 9) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid
- 10) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-(4-Iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

- 11) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazole-4-carbonsäure-methylester
- 12) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-N,N-dimethyl sulfamoylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 13) N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-3-pyridin-2-yl-imidazolidin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 14) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazole-4-carbonsäure
- 15) N-(3-{2-[1,1-Dimethyl-3-(4-pyridin-4-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid
- 16) 4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)benzoesäurebenzylester
- 17) 4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)benzoesäure
- 18) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[3-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 19) N-[4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-acetamid
- 20) N-[3-(2-{3-[4-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 21) N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

- 22) N-[3-(2-(1,1-Dimethyl-3-[4-(5-methyl-thiophen-2-yl)-imidazol-1-yl]-propylamino)-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 23) N-[3-(2-(3-[4-(4-Fluoro-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 24) N-[3-(2-(1,1-Dimethyl-3-(5-nitro-benzimidazol-1-yl)-propylamino)-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 25) N-[3-(1-Hydroxy-2-[3-[4-(4-methoxy-phenyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino)-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 26) N-[3-(2-(1,1-Dimethyl-3-(4-thiophen-2-yl-imidazol-1-yl)-propylamino)-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 27) N-[3-(2-(3-[4-(4-Dimethylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino)-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 28) 4-(1-[3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl]-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäureethylester
- 29) N-[3-(1-Hydroxy-2-[3-[3-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino)-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 30) N-[3-(2-(1,1-Dimethyl-3-[3-(4-nitro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-propylamino)-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 31) N-[3-(1-Hydroxy-2-[3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino)-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid
- 32) N-[3-(2-[3-[3-(4-Amino-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

56

33) N-[3-(2-[3-[4-(1-Acetyl-2-amino-propenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino] 1-hydroxy-ethyl)-phenyl]- benzolsulfonamid

34) N (3-[2-[3-(5-Amino-benzimidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-phenyl)-benzolsulfonamid

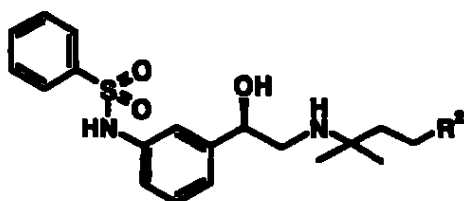
35) 1 {3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H benzimidazole-5-carbonsäure

36) 1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H benzimidazole-5-carbonsäure-ethylester

37) N-[3-[2-(1,1-Dimethyl-3-[4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-imidazol-1-yl]-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-phenyl]- benzolsulfonamid

38) 4-(1-[3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl] 1H-imidazol-4-yl)-N-hydroxy-benzamid

Die (R)- und (S)-Enantiomere der Beispiele können aus dem Racemat beispielsweise mittels chiraler HPLC erhalten werden (z B Säule Chirobiotic T 250 x 4 6 mm von der Firma Astec) Als mobile Phase kann Methanol mit 0,05 % Triethylamin und 0 05% Essigsäure (Laufmittel A) in Acetonitril verwendet werden. Kieselsigel mit einer Korngröße von 5 μm , an das kovalent das Glykoprotein Teicoplanin gebunden ist, kann als Säulenmaterial zum Einsatz gelangen. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung sind die (R)-Enantiomere der allgemeinen Formel



70

Beispielsweise wurden folgende Enantiomere erhalten

Beispiel 4 (30% Laufmittel A in Acetonitril)

Retentionszeit [(R)-N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(4-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid] = 25,5 min

Retentionszeit [(S)-N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(4-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid] = 30,0 min

Beispiel 8 (30% Laufmittel A in Acetonitril)

Retentionszeit [(R)-N-[3-(2-{3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid] = 22,4 min,

Retentionszeit [(S)-N-[3-(2-{3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid] = 25,1 min

Beispiel 17 (30% Laufmittel A in Acetonitril)

Retentionszeit [(R)-4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäure] = 11,4 min

Retentionszeit [(S)-4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäure] = 12,9 min

Beispiel 28. (50% Laufmittel A in Acetonitril)

Retentionszeit [(R)-4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäureethylester] = 13,2 min,

Retentionszeit [(S)-4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäureethylester] = 14,6 min

Wie gefunden wurde zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten für welche die Wirkung von Beta-3-Agonisten insbesondere von selektiven Beta-3 Agonisten eine Rolle spielen.

Zu solchen Erkrankungen gehören beispielsweise

Atherosklerose Cholangitis Gallenblasenerkrankung chronische Zystitis chronische Blasenentzündung, chronische Prostatitis Zystospasmus, Depression Duodenal Ulcus Duodenitis Dysmenorrhoe erhöhter intraoculärer Druck und Glaucom, Entertis Ösophagitis, Magengeschwür, Gastritis Magen-Darm Störungen verursacht durch Kontraktion(en) der glatten Muskulatur, Magen-Darm Störungen inkl Magengeschwür, gastrointestinale Ulzerationen, gastrointestinale Geschwüre Glaukom Glukosurie Hyperanäksie Hypercholesterinämie Hyperglykämie Hyperlipämie arterielle Hypertonie, Hypertriglyceridämie Insulin Resistenz, intestinale Ulzerationen oder Dünndarm Geschwüre (inkl Entzündliche Darm-erkrankungen Colitis ulcerosa Morbus Crohn und Proktitis = Mastdarmentzündung) irritable Colon und andere Erkrankungen mit erniedrigter Darmmotilität Depression Schwermut, Melancholie Pollakisurie, häufiger Harndrang nervlich bedingte neurogene Entzündung, neurogene Blasendysfunktion neurogene Entzündung der Atemwege neuropathische Blasendysfunktion Nykturie nicht spezifizierte Diarrhoe, Dumping Syndrom, Fettsucht, Fettleibigkeit Pankreatitis Bauchspeicheldrüsen-entzündung, Magengeschwüre Prostata Erkrankungen wie die benigne Prostatahyperplasie, Prostata Vergrößerung, Spasmus, Krampf Diabetes mellitus Typ 2 Reizblase oder Konkrement der ableitenden Harnwege.

Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Beta-3-Agonisten zur Behandlung von Obesitas, Insulin Resistenz Diabetes mellitus Typ 2 Harninkontinenz, irritable Colon und andere Erkrankungen mit erniedrigter Darmmotilität oder Depression, insbesondere zur Behandlung von Diabetes und Obesitas.

Die Aktivität der beta-3-Agonisten kann beispielsweise in einem Lipolysetest ermittelt werden. Die Testmethode kann wie im folgenden beschrieben durchgeführt werden.

Adipocyten wurden aus ex vivo Fettgewebe durch Modifizierung einer Methode nach Rodbell isoliert (Rodbell M Metabolism of isolated fat cells I Effects of hormones

on glucose metabolism and lipolysis *J Biol Chem* 239 375-380 1964) Herausgeschnittenes Fettgewebe wurde in kleine Stücke geschnitten und mit 1 mg/ml Collagenase in Krebs Ringer Puffer (KRB) enthaltend 6 mM Glucose and 2 % Albumin durch leichtes Schütteln über 30-40 min bei 37°C vermischt. Die Zellen wurden über ein Gaze filtriert, zweifach mit KRB gewaschen und jeweils 50-150g über 5 min zentrifugiert. 10µl der zentrifugierten Adipocyten wurden mit 90µl einer erfindungsgemäßen Verbindung (Agonisten) bei Konzentrationen zwischen 10^{-15} bis 10^{-4} M inkubiert. Die Agonisten wurden über 40 min bei 37°C inkubiert. Eine variierende Glycerolabgabe in das Medium zeigte eine aufgrund des zugesetzten Agonisten veränderte Fettzellenlipolyse an. Freigesetztes Glycerol wurde enzymatisch mit einem Kit von Sigma (Triglyceride (GPO Trinder) Reagent A, Cat # 337-40A), wie im folgenden beschrieben detektiert.

Glycerol wird von ATP über Glycerol Kinase phosphoryliert. Das resultierende Glycerol-1-phosphat wird durch Glycerolphosphat Oxidase zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert. Dann entsteht durch die Peroxidase katalysierte Kupplung von Natrium- N-ethyl-N-(3-sulfopropyl)m-ansidin und 4-Aminoantipyrin ein Quinonimin Farbstoff. Der Farbstoff zeigt ein Absorptionsmaximum bei 540 nm. Die Absorption ist direkt proportional zur Glycerolkonzentration in den Proben.

Die neuen Verbindungen können zur Prävention, Kurz- oder Langzeitbehandlung der vorstehend genannten Erkrankungen, auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden verwendet werden. Dazu gehören beispielsweise Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone) PPAR-gamma-Agonisten (z.B. Gl 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP 1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Protein-tyrosinphosphatase-1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase. Lipidsenker wie etwa HMG-CoA Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B.

Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterolerisationsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin

Insbesondere ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. Angiotensin-Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika β -Blocker, sowie anderen Modulatoren des adrenergen Systems oder Kombinationen daraus geeignet. Darüberhinaus sind Kombinationen mit Stimulatoren des adrenergen Systems über α 1 und α 2 sowie β 1, β 2 und β 3 Rezeptoren besonders geeignet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können alleine oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusionen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 - 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 - 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageesüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder

Zucker hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und / oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z. B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z. B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z. B. natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Ton-

erden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z B hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z B Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z B Lignin, Sulfitablaugen Methylcellulose Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z B Magnesiumstearat Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder transdermal insbesondere oral Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze wie z B Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine, und dergleichen, enthalten Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw der Art des Applikationsweges vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		500 mg

Der feingemahlene Wirkstoff Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	80 mg
	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke Milchzucker mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

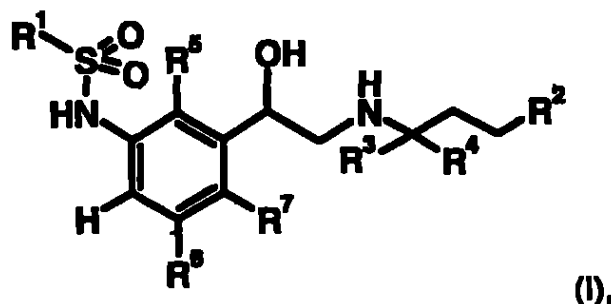
C) Ampullenlösung

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro Inj	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 - 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1 Verbindungen der allgemeinen Formel



in denen

R^1 eine gegebenenfalls substituierte Aryl oder Heteroarylgruppe

R^2 eine gegebenenfalls substituierte Heteroaryl oder Heterocyclylgruppe, wobei R^2 mindestens ein Stickstoffatom enthält

R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein gegebenenfalls substituierten Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl und Heteroaryl oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine 2- bis 7-gliedrige Alkylenbrücke,

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls substituiertem C_1 - C_{10} -Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, C_6 - C_{10} -Aryl, Heterocyclyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, $-NR^8$ - C_1 - C_6 -Alkyl, $-NR^8$ -Aryl, Halogen, CN, $-NR^8$ CO- $(C_1$ - C_6 -Alkyl), $-NR^8$ CO-Aryl, $-NR^8$ SO₂- $(C_1$ - C_5 -Alkyl), $-NR^8$ SO₂-Aryl, CO₂R⁸, -SO₂R⁸, -CONHR⁸, -SO₂NHR⁸ und -OR⁸ wobei die vorstehend genannten Alkylgruppen jeweils substituiert sein können, und

R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe

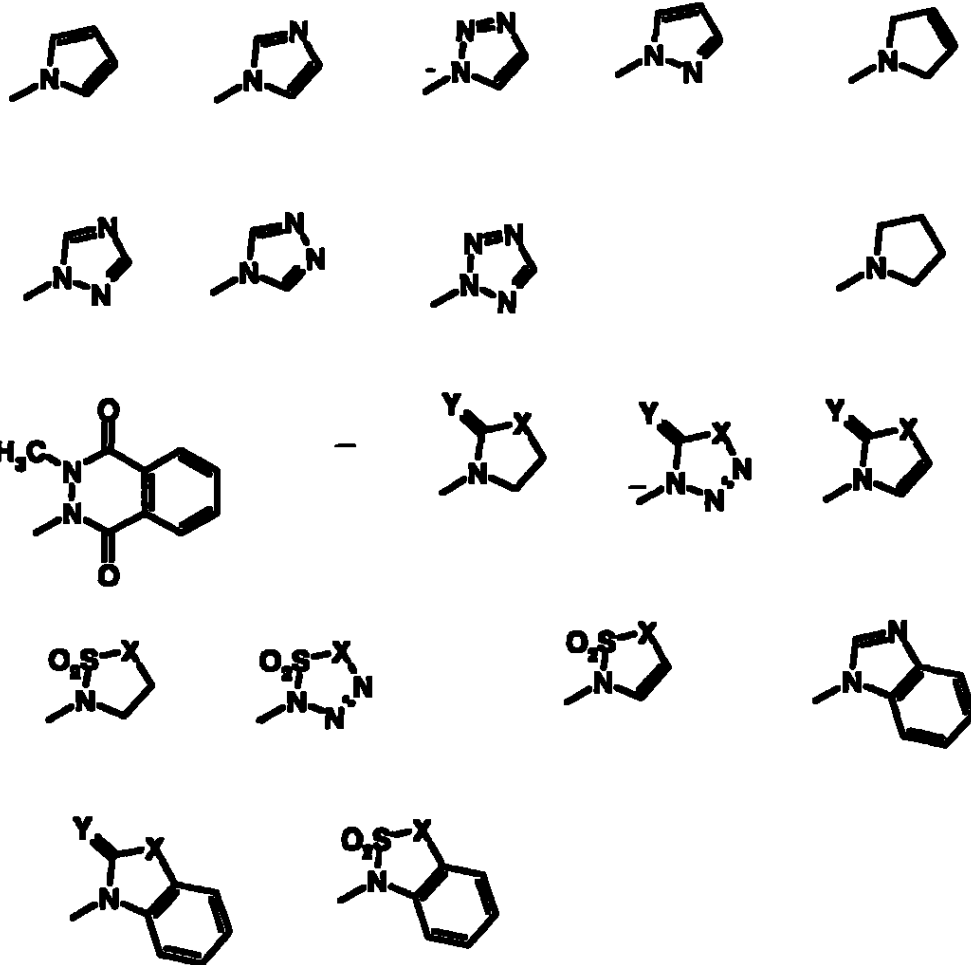
gegebenenfalls in Form ihrer Tautomeren, ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, ihrer Solvate und Hydrate und deren Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer Prodrugs, Doppel-Prodrugs und pharmakologisch verträglichen Salze, bedeuten

2 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen R^2 bis R^7 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind, und

R^1 eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe bedeutet

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze

3 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2 in denen R^1 und R^3 bis R^7 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind, und R^2 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den gegebenenfalls substituierten Resten der Formeln



wobei die oben aufgeführten Gruppen jeweils durch eine oder mehrere Gruppen R^{10} substituiert sein können und

R^{10} OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NH-Alkyl, -N(-Alkyl)-Alkyl, -NH-Aryl, -N(-Alkyl)-Aryl, -NHCO-Alkyl, -NHCO₂-Alkyl, -NHCO-Aryl, -N(-Alkyl)-CO-Alkyl,

67

N(-Alkyl)-CO-Aryl -NHSO₂-Alkyl -NHSO₂-Aryl -N(-Alkyl)-SO₂-Alkyl,
 N(-Alkyl)-SO₂-Aryl -CO₂-Alkyl -SO₂-Alkyl -SO₂-Aryl -CONH-Alkyl, CONH-
 Aryl, -CON(-Alkyl)-Alkyl, CON(-Alkyl)-Aryl, -SO₂NH Alkyl, -SO₂NH-Aryl
 -SO₂N(-Alkyl)-Alkyl -SO₂N(-Alkyl) Aryl, -O-Alkyl, -O Aryl, -S-Alkyl, -S-Aryl,
 Halogen, C₁ C₁₀-Alkyl, -O-(C₁-C₃ Alkyl) -COOH -CONH₂, -CON(-Alkyl)-SO₂-
 Alkyl CONHSO₂ Alkyl -CONHOH 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-
 yl 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-2-oxo-3H-1,2,4-
 oxathiadiazol-4-yl, 1-Acetyl-2-amino-propen-1-yl, Tetrazolyl, Heterocyclyl, Aryl
 oder Heteroaryl bedeutet,
 und in denen X ein Sauerstoffatom oder eine -NR⁹ -Gruppe und
 Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten
 und R⁹ ein Wasserstoffatom oder einen Rest ausgewählt aus der Gruppe be-
 stehend aus C₁-C₁₀-Alkyl C₃-C₈-Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl
 wobei die vorstehend für R⁹ genannten Gruppen jeweils durch eine der für R¹⁰
 genannten Gruppen substituiert sein können, bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze

4 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in denen

R¹ und R² sowie R⁵ bis R⁷ die in einem der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung aufweisen, und

R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe

oder

R³ und R⁴ gemeinsam eine 2- bis 5-gliedrige Alkylenbrücke bedeuten,

deren Tautomere deren Enantiomere deren Diastereomere, deren Gemische deren Prodrugs und deren Salze

5 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen

R¹ bis R⁴ die in einem der Ansprüche 1 bis 4 angegebene Bedeutung aufweisen und

68

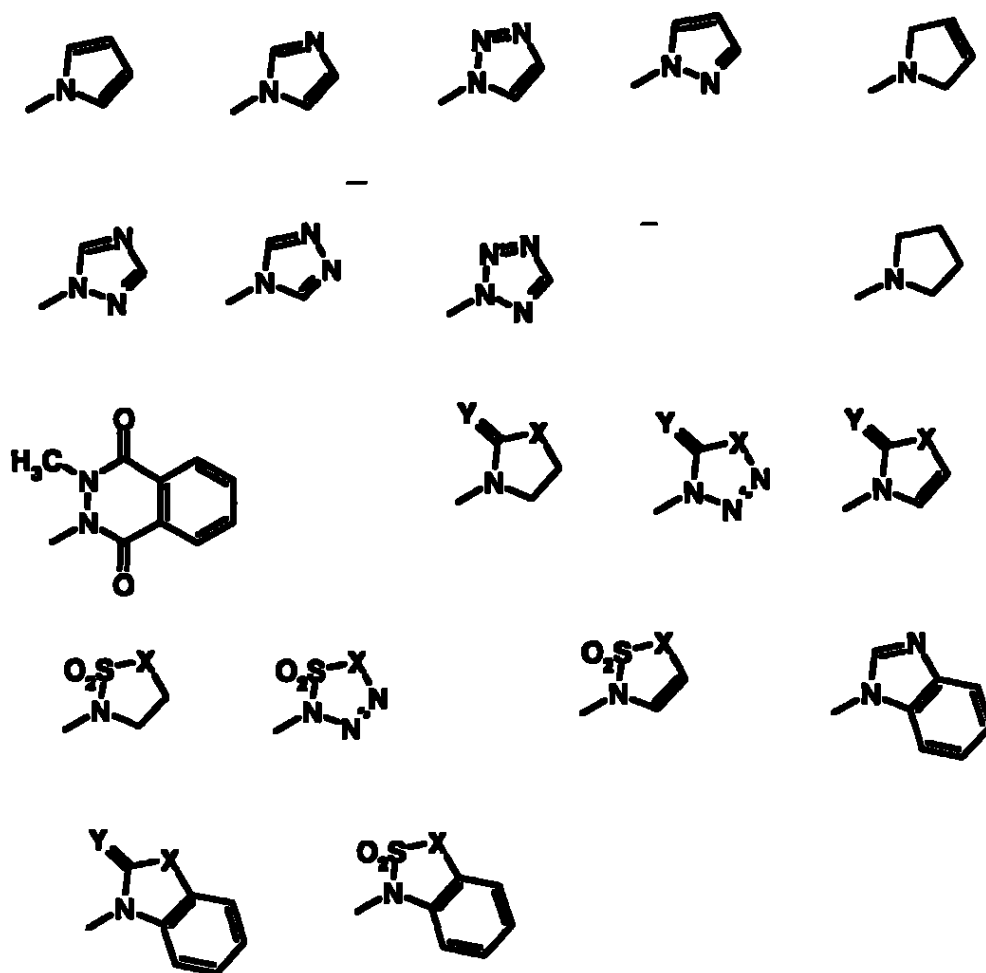
R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff gegebenenfalls substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, Halogen CN $-NR^5CO-(C_1-C_5\text{-Alkyl})$ $-NR^5SO_2-(C_1-C_5\text{-Alkyl})$, $-CO_2R^6$ $-SO_2R^6$ $-CONHR^6$, $-SO_2NHR^6$ oder $-OR^6$ und R^8 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 Alkylgruppe bedeuten,

deren Tautomere deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze

6 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in denen

R^1 eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom oder eine Cyano- oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe -

R^2 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den gegebenenfalls substituierten Resten der Formeln -



90-90

wobei die oben aufgeführten Gruppen jeweils durch eine oder mehrere Gruppen R^{10} substituiert sein können und

R^{10} OH, NO_2 , CN, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NH_2$, $-NH-Alkyl$, $-N(-Alkyl)-Alkyl$, $-NH-Aryl$, $N(-Alkyl)-Aryl$, $-NHCO-Alkyl$, $-NHCO_2-Alkyl$, $-NHCO-Aryl$, $-N(-Alkyl)CO-Alkyl$, $N(-Alkyl)CO-Aryl$, $-NHSO_2-Alkyl$, $-NHSO_2-Aryl$, $-N(-Alkyl)-SO_2-Alkyl$, $N(-Alkyl)-SO_2-Aryl$, $-CO_2-Alkyl$, $-SO_2-Alkyl$, $-SO_2-Aryl$, $-CONH-Alkyl$, $-CONH-Aryl$, $-CON(Alkyl)-Alkyl$, $-CON(Alkyl)-Aryl$, $-SO_2NH-Alkyl$, $-SO_2NH-Aryl$, $-SO_2N(Alkyl)-Alkyl$, $-SO_2N(-Alkyl)-Aryl$, $-O-Aryl$, $-S-Alkyl$, $-S-Aryl$, Halogen, $C_1-C_{10}-Alkyl$, $-O-(C_1-C_3-Alkyl)$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CON(-Alkyl)-SO_2-Alkyl$, $-CONHSO_2-Alkyl$, $-CONHOH$, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-2-oxo-3H-1,2,4-oxathiadiazol-4-yl, 1-Acetyl-2-amino-propen-1-yl, Tetrazolyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet

und in denen X ein Sauerstoffatom oder eine $-NR^9$ -Gruppe und Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeuten,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe oder R^3 und R^4 gemeinsam eine Ethylenbrücke,

R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Cyano-, Methoxy-, Methansulfonylamino-, Methansulfonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe

R^9 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe

bedeuten,

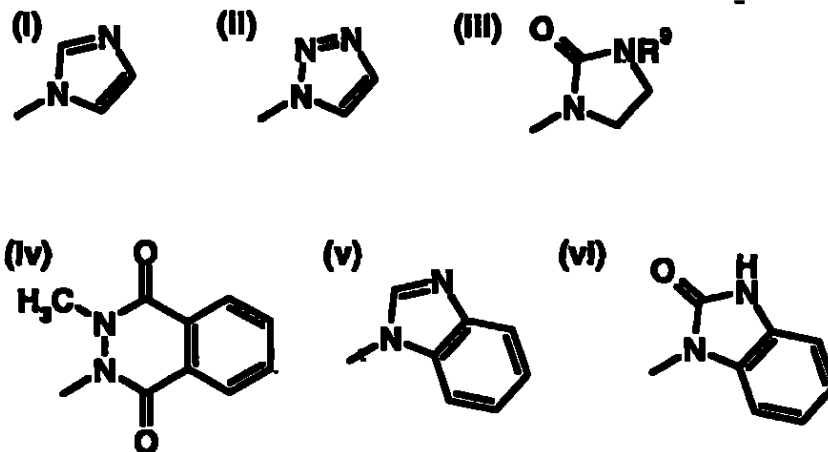
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze

7 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, in denen

70

R¹ eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- Brom- oder Iodatome oder eine Cyano- oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe

R² ein Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den gegebenenfalls substituierten Resten der allgemeinen Formeln (i)-(vi)



wobei **R⁹** eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom oder eine Amino-, Nitro-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe bedeutet

und wobei die oben aufgeführten Gruppen (i) bis (vi) jeweils durch eine oder zwei Gruppen **R¹⁰** substituiert sein können und

R¹⁰ OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, -NH-Alkyl, -N(Alkyl)-Alkyl, -NH-Aryl, -N(Alkyl)-Aryl, -NHCO-Alkyl, -NHCO₂-Alkyl, -NHCO-Aryl, -N(-Alkyl) CO-Alkyl, -N(-Alkyl)-CO-Aryl, -NHSO₂-Alkyl, -NHSO₂-Aryl, -N(-Alkyl)-SO₂-Alkyl, -N(-Alkyl)-SO₂-Aryl, -CO₂-Alkyl, -SO₂-Alkyl, -SO₂-Aryl, -CONH-Alkyl, -CONH-Aryl, -CON(Alkyl)-Alkyl, -CON(-Alkyl)-Aryl, -SO₂NH-Alkyl, -SO₂NH-Aryl, -SO₂N(-Alkyl)-Alkyl, -SO₂N(-Alkyl)-Aryl, -O-Aryl, -S-Alkyl, -S-Aryl, Halogen, C₁-C₁₀-Alkyl, -O-(C₁-C₃-Alkyl), -COOH, -CONH₂, -CON(-Alkyl)-SO₂-Alkyl, -CONHSO₂-Alkyl, -CONHOH, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-thiadiazol-3-yl, 2,5-Dihydro-2-oxo-3H-1,2,4-oxathiadiazol-4-yl, 1-Acetyl-2-amino-propen-1-yl, Tetrazolyl, Heterocyclyl, Aryl oder Heteroaryl bedeutet

R³ und **R⁴** unabhängig voneinander eine Methyl- oder Ethylgruppe oder

R³ und **R⁴** gemeinsam eine Ethylenbrücke und

71

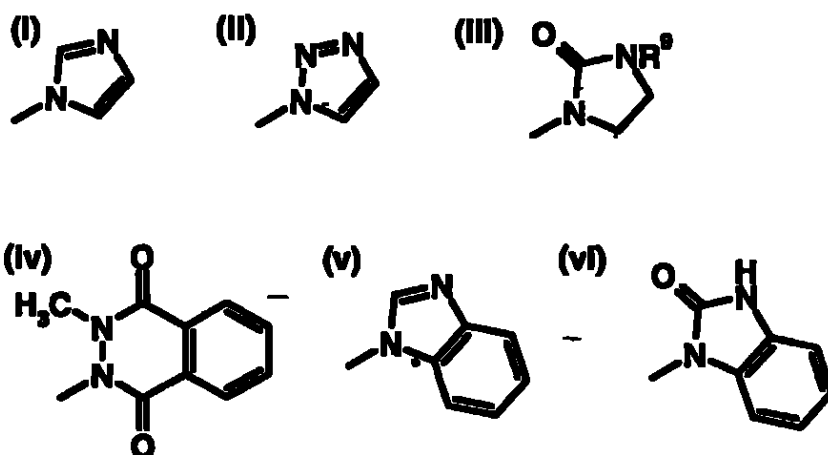
R^5 , R^6 und R^7 ein Wasserstoff, Fluor- oder Chloratom oder eine Cyano-, Methoxy-, Methansulfonylamino-, Methansulfonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze

8 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 7, in denen

R^1 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder eine Cyano- oder Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe

R^2 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten der Formeln (I)-(vi)



wobei R^9 eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom oder eine Amino-, Nitro-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe bedeutet

und wobei die oben aufgeführten Gruppen (I) bis (vi) jeweils durch eine oder zwei Gruppen R^{10} substituiert sein können und

R^{10} OH, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-I$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCO_2CH_3$, $-NHCO_2CH_3$, C_1-C_3 -Alkyl, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-CO_2H$, Benzyloxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Methoxycarbonyl, CONHOH, Tetrazol-5-yl, Pyridinyl, Methoxy-pyridinyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Methoxy, Amino, Nitro, Dimethylamino-, Methylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Dimethylamino-sulfonylamino-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-yl

substituiertes Phenyl Thiophenyl 5-Methyl-thiophen-2-yl, 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl oder 1-Acetyl-2-amino-propenyl bedeutet,

R^3 und R^4 jeweils eine Methyl- oder Ethylgruppe
oder

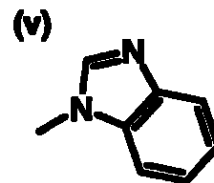
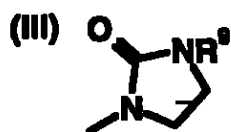
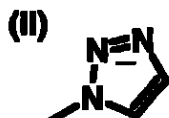
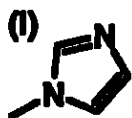
R^3 und R^4 gemeinsam eine Ethylenbrücke und
 R^5 , R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze

9 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 8, in denen

R^1 eine Phenylgruppe,

R^2 einen Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Resten der Formeln (I)-(III) oder (v)



wobei R^8 eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom oder eine Amino-, Nitro-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte Phenyl- oder Pyridylgruppe bedeutet,

und wobei die oben aufgeführten Gruppen (I) bis (III) und (v) jeweils durch eine Gruppe R^{10} substituiert sein können und

R^{10} ein Iodatome oder eine Nitro-, Amino-, Methyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Pyridin-4-yl-, Pyridin-2-yl-, 6-Methoxy-pyridin-3-yl-, Thiophen-2-yl-, 5-Methyl-thiophen-2-yl-, 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl-, 1-Acetyl-2-amino-propen-1-yl- oder eine Phenylgruppe, wobei die Phenylgruppe durch ein Fluoratom oder durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Nitro-, Amino-, Dimethylamino-, Methylcarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Dimethylamino-

73

sulfonylamino- Carboxy- Ethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann bedeutet

R^3 und R^4 jeweils eine Methylgruppe und

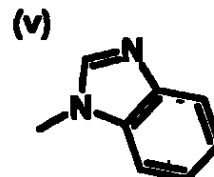
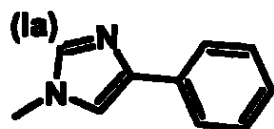
R^5 , R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten

deren Tautomere deren Enantiomere deren Diastereomere deren Gemische deren Prodrugs und deren Salze

10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 9, in denen

R^1 eine Phenylgruppe

R^2 einen Rest der Formeln (Ia) oder (v)



wobei die oben aufgeführten Gruppe (I) im Phenyteil durch ein Fluoratom oder durch eine Hydroxy-, Methoxy-, Nitro-, Amino-, Dimethylamino-, Methylcarbamoylamino-, Methylsulfonylamino-, Dimethylamino-sulfonylamino-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Hydroxyaminocarbonyl- oder Tetrazol-5-ylgruppe substituiert sein kann und

wobei die oben aufgeführten Gruppe (v) im Benzylteil durch eine Nitro-, Amino-, Carboxy- oder C_{1-2} -Alkyloxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

R^3 und R^4 jeweils eine Methylgruppe und

R^5 , R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom bedeuten

deren Tautomere deren Enantiomere deren Diastereomere deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze

11 Folgende Verbindungen gemäß Anspruch 1

N-(3-(2-[1,1-Dimethyl-3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(2-[1,1-Dimethyl-3-(3-methyl-1,4-dioxo-3,4-dihydro-1H-phthalazin-2-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(2-[1,1-Dimethyl-3-(2-oxo-3-phenyl-imidazolidin-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(2-[1,1-Dimethyl-3-[4-(4-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(2-[3-[3-(4-Fluoro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(1-Hydroxy-2-[3-[4-(4-methoxy-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(1-Hydroxy-2-[3-[4-(4-hydroxy-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(2-[3-[4-(4-Amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(1-Hydroxy-2-[3-[4-(4-methanesulfonfylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

N-(3-(1-Hydroxy-2-[3-(4-Iodo-imidazol-1-yl)-1,1-dimethyl-propylamino]-ethyl)-phenyl)-benzolsulfonamid

75

1 {3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl) 2 hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazole 4-carbonsäuremethylester

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[4-(4-N N-dimethyl-sulfamoylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-(3-[2-[1 1-Dimethyl-3-(2-oxo-3-pyridin-2-yl-imidazolidin-1-yl)-propylamino] 1-hydroxy-ethyl]-phenyl)-benzolsulfonamid

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2 hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazole-4-carbonsäure

N-(3-[2 [1,1-Dimethyl-3-(4-pyridin-4-yl imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl]-phenyl)-benzolsulfonamid

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl) benzoessäurebenzylester

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)- benzoessäure

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[3-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-acetamid

N [3-(2-{3-[4-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-imidazol-1-yl]-1 1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy 2-{3-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl) imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[4-(5-methyl thiophen-2-yl)-imidazol-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2 {3-[4-(4-Fluoro-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-[1,1-Dimethyl-3-(5-nitro-benzimidazol-1-yl)-propylamino] 1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy-2 {3-[4-(4-methoxy-phenyl) [1,2,3]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-[1,1-Dimethyl-3-(4-thiophen-2-yl-imidazol-1-yl)-propylamino]-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2 {3-[4-(4-Dimethylamino-phenyl)-imidazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl] benzolsulfonamid

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-benzoesäureethylester

N-[3-(1-Hydroxy-2 {3-[3-(4-methoxy-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{1,1-Dimethyl-3-[3-(4-nitro-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl] benzolsulfonamid

N-[3-(1-Hydroxy-2-{3-[3-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2 {3-[3-(4-Amino-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1,1-dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl]-benzolsulfonamid

N-[3-(2-{3-[4-(1 Acetyl 2-amino-propenyl)-imidazol-1-yl]-1,1 dimethyl-propylamino}-1-hydroxy-ethyl)-phenyl] benzolsulfonamid

N-(3-{2-[3-(5-Amino-benzimidazol-1 yl)-1 1-dimethyl-propylamino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-benzolsulfonamid

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-benzimidazole-5-carbonsäure

1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-benzimidazole-5-carbonsäureethylester

N-{3-[2-(1 1-Dimethyl-3-{4-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-imidazol-1-yl}-propylamino)-1-hydroxy-ethyl]-phenyl}-benzolsulfonamid

4-(1-{3-[2-(3-Benzolsulfonylamino-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-3-methyl-butyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-hydroxy-benzamid

sowie deren Enantiomere und Salze

12 Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11 dadurch gekennzeichnet das es sich um das (R)-Enantiomer handelt

13 Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 12

14 Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung als Arzneimittel

15 Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung als Arzneimittel mit selektiver beta-3-agonistischer Wirkung

16 Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von

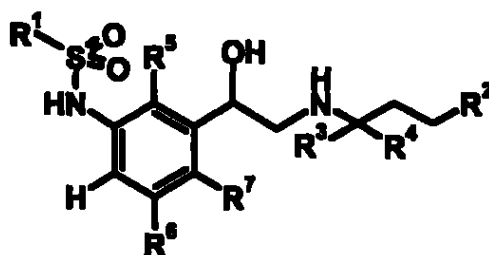
Erkrankungen die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen

17 Methode zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen die mit der Stimulation von Beta-3-Rezeptoren in Zusammenhang stehen dadurch gekennzeichnet daß man einem Patienten eine effektive Menge einer Verbindung der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 verabreicht

18 Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen

19 Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 oder deren physiologisch verträgliche Salze und einen oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Antidiabetika Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1 Substanzen die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen Lipidsenker Cholesterolresorptionsinhibitoren HDL-erhöhende Verbindungen Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas und Modulatoren oder Stimulatoren des adrenergen Systems über alpha 1 und alpha 2 sowie beta 1 beta 2 und beta 3 Rezeptoren

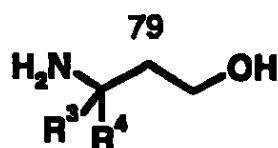
20 Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



in denen

R¹ bis R⁷ die in den Ansprüchen 1 bis 11 angegebene Bedeutung aufweisen können

dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (II)

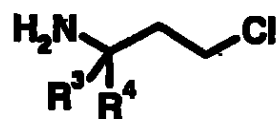


(II)

in denen

R³ und R⁴ die in den Ansprüchen 1 bis 11 angegebene Bedeutung aufweisen können,

mittels eines Chlonierungsmittels in eine Verbindung der Formel (III)

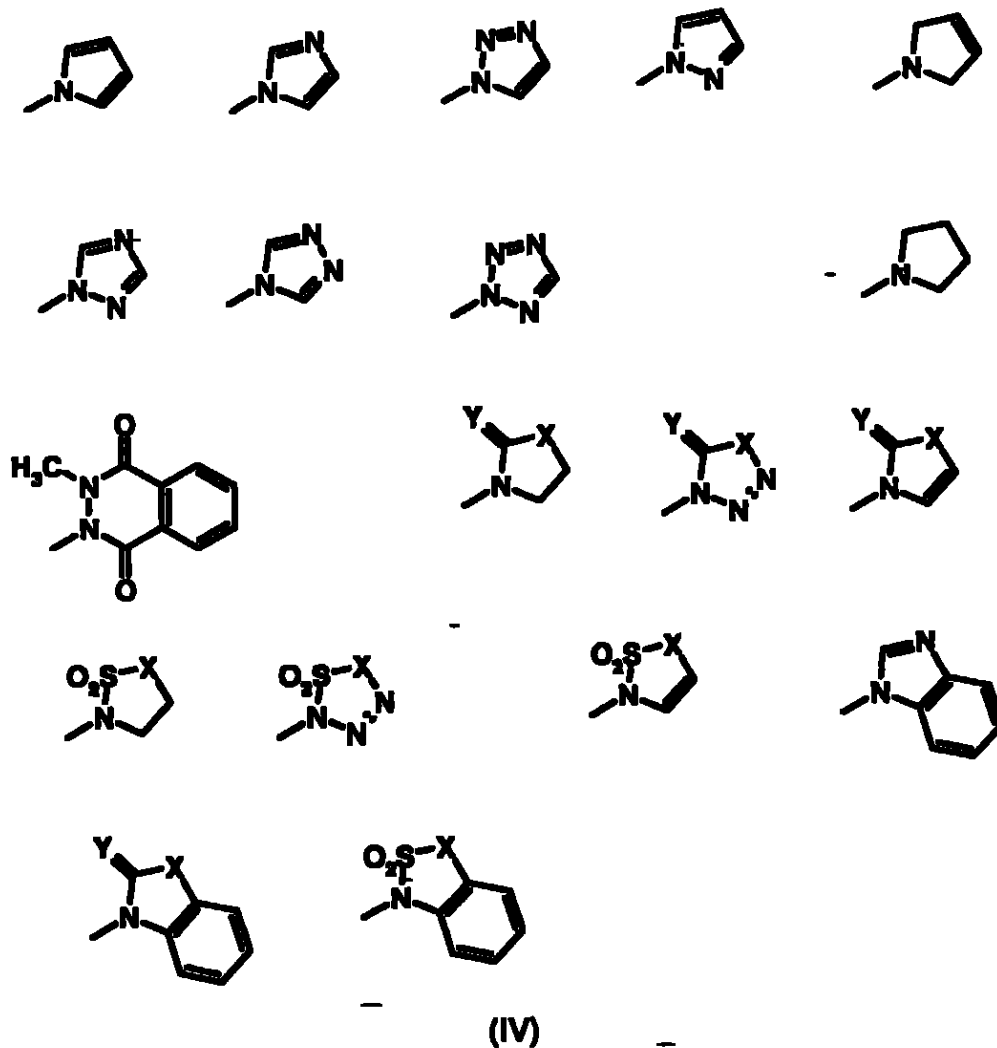


(III)

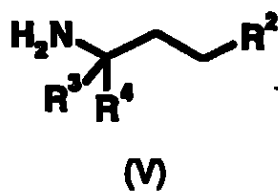
überführt

die Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls mit einer Amino-Schutzgruppe versehen mit einer gegebenenfalls substituierten Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den folgenden Formeln (IV) die einfach oder mehrfach mit R¹⁰ substituiert sein können

80

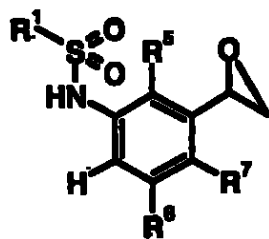


In denen X, Y, Z R^6 und R^{10} die angegebenen Bedeutungen aufweisen können, umgesetzt und das Produkt der Formel (V)

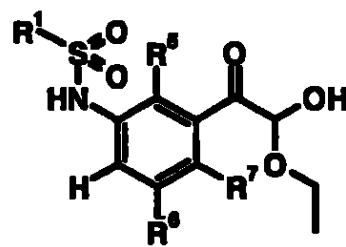


wobei R^2 , R^3 und R^4 die in den Ansprüchen 1 bis 11 angegebene Bedeutung aufweisen
mit einer Verbindung der Formel (VIa) oder (VIb)

81



(VIa)



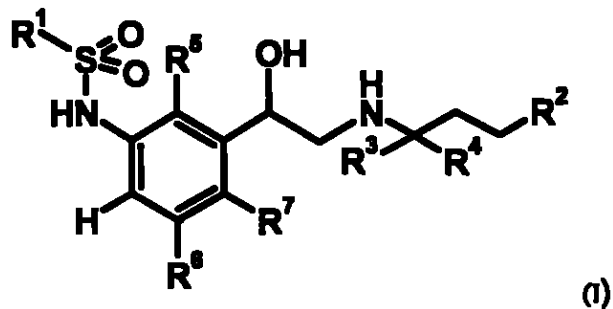
(VIb) -

wobei R¹, R⁵, R⁶ und R⁷ die in den Ansprüchen 1 bis 11 angegebene Bedeutung aufweisen

umgesetzt wird und anschließend gegebenenfalls eine Enantiomertrennung durchgeführt wird

Nuevos beta-agonistas, procedimiento para su preparación y su uso como medicamentos

La presente invención se refiere a nuevos beta-agonistas de la fórmula
 5 general (I)



en donde los radicales R¹ a R⁷ tienen los significados mencionados en las
 10 reivindicaciones y en la memoria descriptiva a sus tautómeros sus enantiómeros
 sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales en particular sus
 sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos a un
 procedimiento para la preparación de estos compuestos así como a su uso como
 medicamentos

15

Antecedentes de la invención

El tratamiento de diabetes de tipo II y de la obesidad se basa en primer
 término en la reducción de la ingesta de calorías y en el aumento de la actividad
 20 física Rara vez estos métodos tienen éxito a lo largo de periodos prolongados
 Es conocido que agonistas del receptor beta-3 muestran un claro efecto sobre la
 lipolisis termogénesis y el nivel de glucosa en suero en modelos con animales de
 diabetes del tipo II (Arch JR beta(3)-Adrenoceptor agonists potential pitfalls and
 progress Eur J Pharmacol 2002 Abr 12 440(2-3) 99-107)

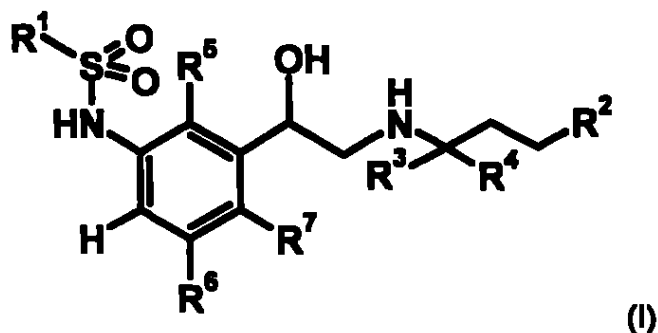
Compuestos estructuralmente similares a los compuestos conformes a la invención así como su efecto broncolítico espasmolítico y antialérgico se describieron por ejemplo en el documento DE 2833140

Es misión de la presente invención poner a disposición agonistas de beta-3 selectivos que sean adecuados para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad y diabetes del tipo II

Descripción detallada de la invención

10 Sorprendentemente se encontró que compuestos de la fórmula general (I) en los que los radicales R^1 a R^7 tienen los significados mencionados seguidamente actúan como agonistas de beta-3 selectivos. Por consiguiente los compuestos conformes a la invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con la estimulación de receptores beta-3

15 La presente invención se refiere por lo tanto a compuestos de la fórmula general (I)



20 en la que

R^1 significa un grupo anillo o heteroanillo eventualmente sustituido

R^2 significa un grupo heteroanillo o heterociclilo eventualmente sustituido en donde R^2 contiene al menos un átomo de nitrógeno

R^3 y R^4 significan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno o un radical eventualmente sustituido elegido del grupo consistente en alquilo C_1 - C_8 cicloalquilo C_3 - C_8 heterociclilo anillo y heteroanillo o

25 R^3 y R^4 juntos significan un puente de alquileo de 2 a 7 miembros

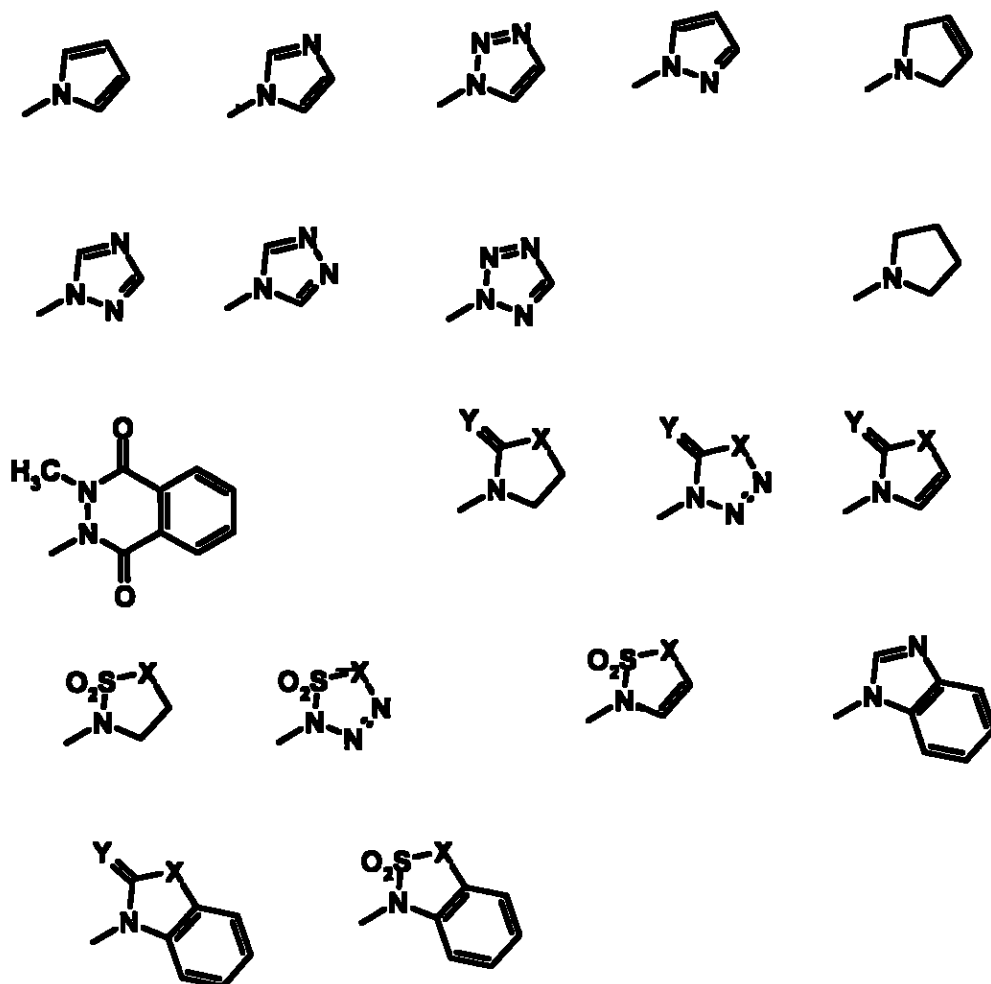
R^5 R^6 y R^7 independientemente uno de otro significan un átomo de hidrógeno o un

radical elegido del grupo consistente en alquilo C₁-C₁₀ eventualmente
sustituido alqueno alquino anillo C₆-C₁₀ heterociclilo cicloalquilo C₃-C₈
-NR⁸-(alquilo C₁-C₅) -NR⁸-anillo halógeno ciano -NR⁸CO-(alquilo C₁-C₅)
-NR⁸CO-anillo -NR⁸SO₂-(alquilo C₁-C₅) -NR⁸SO₂-anillo -CO₂R⁸ -SO₂R⁸
5 -CONHR⁸ -SO₂NHR⁸ y -OR⁸ en donde los grupos alquilo precedentemente
mencionados pueden estar sustituidos en cada caso, y

R⁸ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₅
eventualmente en forma de sus tautómeros sus racematos sus enantiómeros, sus
diastereoisómeros sus solvatos e hidratos y sus mezclas así como eventualmente
10 sus profármacos profármacos dobles y sus sales en particular sus sales
fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos

Se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en los que
R² a R⁷ presentan los significados antes indicados y
R¹ significa un grupo fenilo eventualmente sustituido
15 Otro subgrupo prefendo se refiere a compuestos de la fórmula general (I) en
los que

R¹ y R³ a R⁷ presentan los significados antes indicados
R² significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales eventualmente
sustituidos de las fórmulas



en donde los grupos antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con con uno o vanos grupos R^{10} y

- 5 R^{10} significa OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-alquilo -N(-alquil)-alquilo -NH-anilo -N(-alquil)-anilo -NHCO-alquilo NHCO₂-alquilo -NHCO-anilo -N(-alquil)-CO-alquilo -N(-alquil)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo, -NHSO₂-anilo -N(-alquil)-SO₂-alquilo -N(-alquil)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo -SO₂-anilo -CONH-alquilo -CONH-anilo -CON(-alquil)-alquilo -CON(-alquil)-anilo
- 10 -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-anilo -SO₂N(-alquil)-alquilo -SO₂N(-alquil)-anilo -O-alquilo -O-anilo -S-alquilo -S-anilo halógeno alquilo C₁-C₁₀ -O-(alquilo C₁-C₃) -COOH -CONH₂ -CON(-alquil)-SO₂-alquilo -CONHSO₂-alquilo -CONHOH 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-oxadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-tiadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-2-oxo-3H-1 2 4 5-oxatiadiazol-4-ilo 1-acetil-2-amino-propen-1-ilo tetrazolilo heterociclilo anilo o heteroanilo
- 15 y en los que X significa un átomo de oxígeno o un grupo -NR⁹ e

Y significa un átomo de oxígeno o azufre

- y R^9 significa un átomo de hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_{10} cicloalquilo C_3-C_8 heterociclilo anilo o heteroanilo en donde los grupos precedentemente mencionados para R^9 pueden estar sustituidos en cada caso con uno de los grupos mencionados para R^{10}

Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I) en los que R^1 y R^2 así como R^5 a R^7 presentan el significado antes mencionado y R^3 y R^4 independientemente uno de otro significan un átomo de hidrógeno o un grupo metilo o etilo o

- 10 R^3 y R^4 juntos significan un puente de alquilenos de 2 a 5 miembros

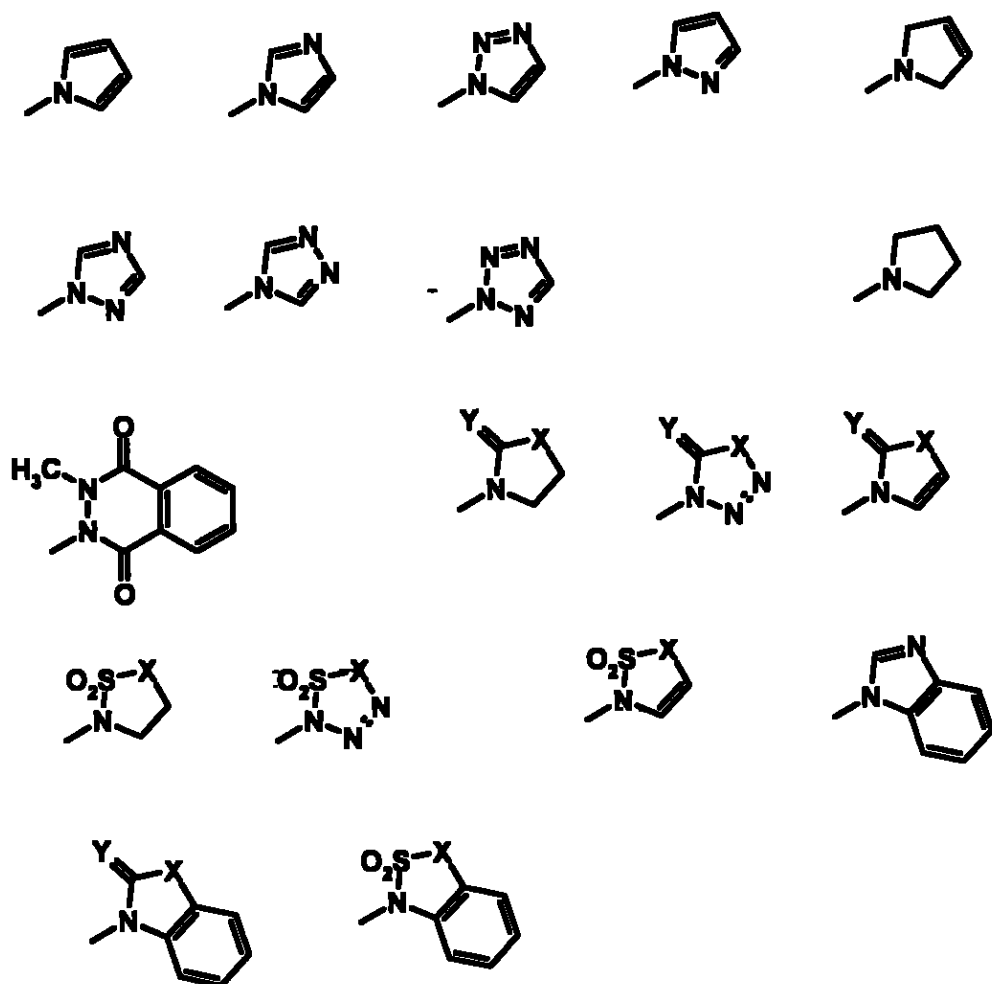
Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I) en los que R^1 a R^4 presentan los significados antes indicados y

- R^5 R^6 y R^7 independientemente uno de otro significan hidrógeno alquilo C_1-C_{10} eventualmente sustituido halógeno CN $-\bar{N}R^6CO-(\text{alquilo } C_1-C_5)$ $-NR^6SO_2-$ (alquilo C_1-C_5) $-CO_2R^6$ $-SO_2R^6$ $-CONHR^6$ $-SO_2NHR^6$ u $-OR^6$ y

15 R^6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_5

Además de ello se prefieren compuestos de la fórmula general (I) en los que R^1 significa un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo ciano o nitró

- 20 R^2 significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales eventualmente sustituidos de las fórmulas



en donde los grupos antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con con uno o varios grupos R^{10} y

- 5 R^{10} significa OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-alquilo -N(-alquil)-alquilo -NH-anilo -N(-alquil)-anilo -NHCO-alquilo -NHCO₂-alquilo -NHCO-anilo -N(-alquil)-CO-alquilo -N(-alquil)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo -NHSO₂-anilo -N(-alquil)-SO₂-alquilo, -N(-alquil)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo -SO₂-anilo -CONH-alquilo -CONH-anilo -CON(-alquil)-alquilo -CON(-alquil)-anilo
- 10 -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-anilo -SO₂N(-alquil)-alquilo -SO₂N(-alquil)-anilo -O-anilo, -S-alquilo -S-anilo halógeno alquilo C₁-C₁₀ -O(-alquilo C₁-C₃) -COOH -CONH₂ -CON(-alquil)-SO₂-alquilo -CONHSO₂-alquilo -CONHOH
- 15 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-oxadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-triazol-3-ilo 2 5-dihidro-2-oxo-3H-1 2 4 5-oxatriadiazol-4-ilo 1-acetil-2-amino-propen-1-ilo tetrazolilo heterociclilo anilo o heteroanilo
- y en los que X significa un átomo de oxígeno o un grupo -NR⁹ e

Y significa un átomo de oxígeno o azufre

R^3 y R^4 independientemente uno de otro significan en cada caso un grupo metilo o etilo o

R^3 y R^4 en común significan un puente de etileno

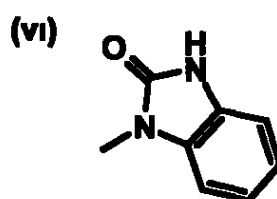
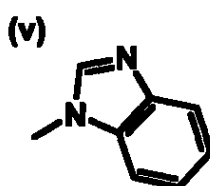
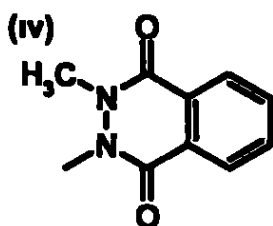
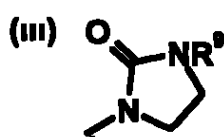
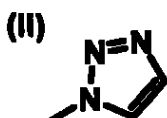
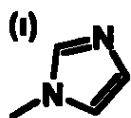
5 R^5 , R^6 y R^7 independientemente uno de otro significan en cada caso un átomo de hidrógeno fluor o cloro o un grupo ciano metoxi metanosulfonilamino metanosulfonilo difluorometoxi trifluorometoxi difluorometilo o -trifluorometilo y

10 R^9 significa un átomo de hidrógeno o un grupo-anilo eventualmente sustituido o un grupo heteroanilo eventualmente sustituido

Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I) en los que

R^1 significa un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de fluor cloro bromo o yodo, o con un grupo ciano o nitro

15 R^2 significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales de las fórmulas (i)-(vi)



20 en donde R^9 significa un grupo fenilo o piridilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor o con un grupo amino nitro hidroxil o metoxil

y en donde los grupos (i) a (vi) antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos grupos R^{10} y

25 R^{10} significa OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-alquilo -N(-alquil)-alquilo -NH-anilo -N(-alquil)-anilo -NHCO⁺-alquilo -NHCO₂-alquilo -NHCO-anilo -N(-alquil)-CO-alquilo -N(-alquil)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo, -NHSO₂-anilo -N(-alquil)-SO₂-alquilo -N(-alquil)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo

-SO₂-arilo -CONH-alquilo -CONH-arilo -CON(-alquil)-alquilo -CON(-alquil)-
 arilo -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-arilo -SO₂N(-alquil)-alquilo -SO₂N(-alquil)-
 arilo -O-arilo -S-alquilo -S-arilo halógeno alquilo C₁-C₁₀ -O-(alquilo C₁-C₃)
 -COOH -CONH₂ -CON(-alquil)-SO₂-alquilo -CONHSO₂-alquilo -CONHOH
 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-oxadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-tiadia-
 zol-3-ilo 2 5-dihidro-2-oxo-3H-1 2,4 5-oxatiazol-4-ilo 1-acetil-2-amino-
 propen-1-ilo tetrazolilo heterociclilo arilo o heteroarilo

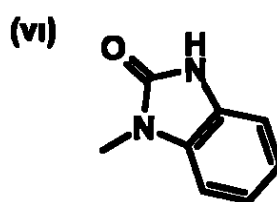
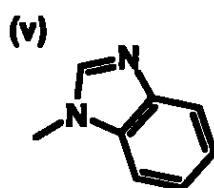
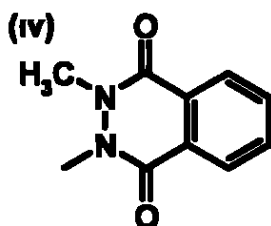
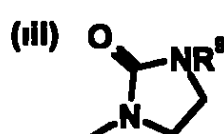
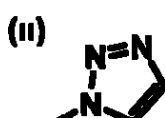
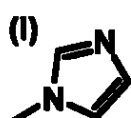
R³ y R⁴ independientemente uno de otro significan un grupo metilo o etilo o

R³ y R⁴ en común significan un puente de etileno y

10 R⁵ R⁶ y R⁷ independientemente uno de otro significan en cada caso un átomo de
 hidrógeno flúor o cloro o un grupo ciano metoxi metanosulfonilamino
 metanosulfonilo difluorometoxi trifluorometoxi difluorometilo o
 trifluorometilo

15 Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula general (I) en los que
 R¹ significa un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de fluor cloro
 bromo o yodo o con un grupo ciano o nitró

R² significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales de las
 fórmulas (i)-(vi)



20

en donde R⁹ significa un grupo fenilo o pindilo eventualmente sustituido con
 un átomo de flúor o con un grupo amino, nitró hidroxí o metoxí

y en donde los grupos (i) a (vi) antes recogidos pueden estar sustituidos en
 cada caso con uno o dos grupos R¹⁰ y ⁱ

25 R¹⁰ significa OH -NO₂ -CN -NH₂ -I -N(CH₃)₂ -NHCO₂CH₃ -NHSO₂CH₃
 alquilo C₁-C₃ -SO₂N(CH₃)₂ -CO₂H, benciloxycarbonilo etoxycarbonilo

metoxycarbonilo -CONHOH tetrazol-5-ilo pindinilo metoxi-pindinilo fenilo
 tiofenilo 5-metil-tiofen-2-ilo 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo ó 1-acetil-2-amino-
 propenilo eventualmente sustituido con hidroxilo fluor metoxi amino nitro
 dimetilamino metilcarbonilamino metilsulfonilamino dimetilamino-
 sulfonilamino carboxi etoxycarbonilo benciloxycarbonilo hidroxiamino-
 carbonilo o tetrazol-5-ilo

R^3 y R^4 significan en cada caso un grupo metilo o etilo o

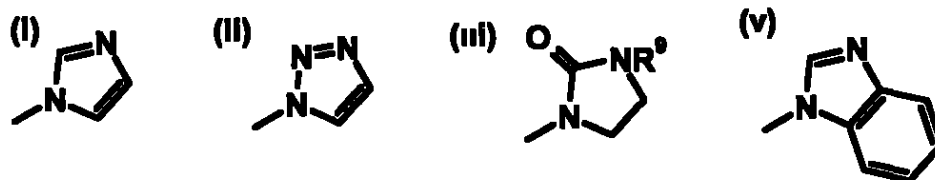
R^3 y R^4 en comun significan un puente de etileno y

R^5 , R^6 y R^7 significan en cada caso un átomo de hidrógeno

Se han de destacar muy particularmente compuestos de la fórmula general
 (I) en los que

R^1 significa un grupo fenilo

R^2 significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales de las
 fórmulas (I)-(III) o (V)



en donde R^9 significa un grupo fenilo o pindilo eventualmente sustituido con
 un átomo de fluor o con un grupo amino nitro hidroxilo o metoxilo

y en donde los grupos (I) a (III) y (V) antes recogidos pueden estar sustituidos
 en cada caso con un grupo R^{10} y

R^{10} significa un átomo de yodo o un grupo nitro amino metilo carboxi
 metoxycarbonilo etoxycarbonilo, pindin-4-ilo pindin-2-ilo 6-metoxi-pindin-3-ilo
 tiofen-2-ilo 5-metil-tiofen-2-ilo 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo 1-acetil-2-amino-
 propen-1-ilo o un grupo fenilo en donde el grupo fenilo puede estar sustituido
 preferiblemente en la posición 4 con un átomo de fluor o con un grupo
 hidroxilo metoxilo nitro amino dimetilamino metilcarbonilamino
 metilsulfonilamino dimetilamino-sulfonilamino carboxi etoxycarbonilo
 benciloxycarbonilo hidroxiaminocarbonilo o tetrazol-5-ilo

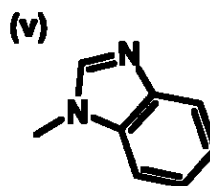
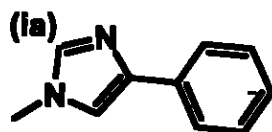
R^3 y R^4 significan en cada caso un grupo metilo y

R^5 , R^6 y R^7 significan en cada caso un átomo de hidrógeno

pero en particular aquellos compuestos de la fórmula general (I) en los que

R^1 significa un grupo fenilo

R^2 significa un radical de las fórmulas (ia) ó (v)



5 en donde el grupo (i) antes reseñado puede estar sustituido en la parte de fenilo con un átomo de flúor o con un grupo hidroxí metoxí nitro amino dimetilamino metilcarbonilamino metilsulfonilamino dimetilamino-sulfonilamino carboxí etoxycarbonilo, benciloxycarbonilo hidroxiamino-carbonilo o tetrazol-5-ilo y

10 en donde el grupo (v) antes reseñado puede estar sustituido en la parte de bencilo con un grupo nitro amino carboxí o alquiloxy C_{1-2} -carbonilo

R^3 y R^4 significan en cada caso un grupo metilo y

R^5 R^6 y R^7 significan en cada caso un átomo de hidrógeno

Se prefieren particularmente los siguientes compuestos

15

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

20

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(3-metil-1 4-dioxo-3 4-dihidro-1H-ftalazin-2-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(2-oxo-3-fenil-imidazolidin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

25

N-[3-(2-[1 1-dimetil-3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-[3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

30

N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

5 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-hidroxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

10 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metanosulfonilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

15 N-(3-{1-hidroxi-2-[3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1 1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

Éster metílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico

20 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-N N-dimetil-sulfonilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(2-oxo-3-pindin-2-il-imidazolidin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

25 Ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico

30 N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(4-pindin-4-il-imidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

Éster bencílico de ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico²

Ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico

5 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4 hidroxi-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino] 3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-acetamida

10 N-[3-(2-{3-[4-(3 5-dimetil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(6-metoxi-pindin-3-il)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

15 N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[4-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

20 N-[3-(2-{3-[4-(4-fluoro-fenil) imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(5-nitro-benzimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

25 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metoxi-fenil)-[1 2 3]triazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(4-tiofen-2-il-imidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

30 N-[3-(2-{3-[4-(4-dimetilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

Éster etílico de ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico

5 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[3-(4-nitro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

10 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-{1 2 4}triazol-1 il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{3-[3-(4-amino-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

15 N-[3-(2-{3-[4-(1-acetil-2-amino-propenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

20 N-(3-{2-[3-(5-amino-benzimidazol-1-il)-1 1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil)-bencenosulfonamida

Ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-benzimidazol-5-carboxílico

25 Éster etílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-benzimidazol-5-carboxílico

N-{3-[2-(1 1-dimetil-3-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

30 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-N-hidroxi-benzamida

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula general (I) para uso como medicamentos

Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula general (I) para uso como medicamentos con efecto agonístico beta-3 selectivo

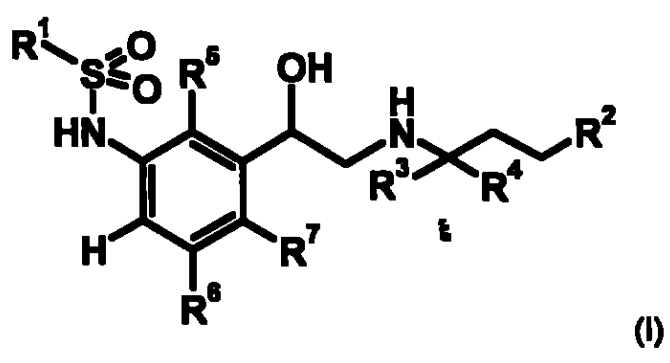
5 Otro objeto de la invención son compuestos de la fórmula general (I) para la preparación de un medicamento - para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que están relacionadas con la estimulación de receptores beta-3 -

Otro objeto de la invención es un método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que están relacionadas con la estimulación de receptores beta-3
 10 en el que se administra a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general I

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que como principio activo contiene uno o más compuestos de la fórmula general (I) eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o sustancias de soporte
 15 habituales

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica que como principio activo contiene uno o varios compuestos de la fórmula general (I) o sus sales fisiológicamente compatibles y una o varias sustancias activas elegidas del grupo consistente en antidiabéticos inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1
 20 sustancias que determinan una producción desregulada de glucosa en el hígado reductores de lípidos inhibidores de la resorción de colesterol compuestos que aumentan las HDL sustancias activas para el tratamiento de la obesidad y moduladores o estimulantes del sistema adrenérgico a través de receptores alfa 1 y alfa 2 así como beta 1, beta 2 y beta 3

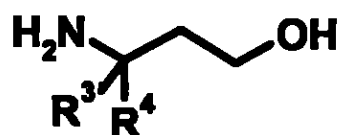
25 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I)



en la que

R¹ a R⁷ pueden presentar los significados antes mencionados

en el que un compuesto de la fórmula general (II)



5

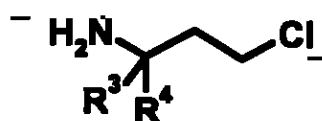
(II)

en la que

R³ y R⁴ pueden presentar los significados antes indicados

se transforma mediante un agente de cloración en un compuesto de la fórmula (III)

10

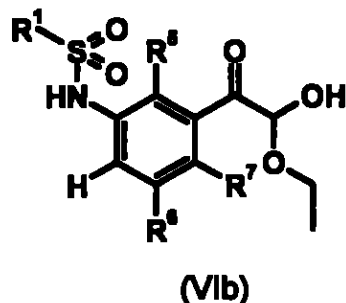
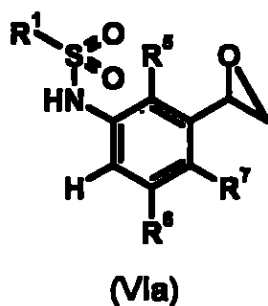


(III)

el compuesto de la fórmula (III) provisto eventualmente de un grupo protector

15

amino se hace reaccionar con un compuesto eventualmente sustituido elegido del grupo consistente en las siguientes fórmulas (IV) que pueden estar sustituidas una vez o varias veces con R¹⁰



en donde R^1 R^5 R^6 y R^7 pueden presentar los significados antes indicados

5 en donde preferiblemente R^5 significa hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} eventualmente sustituido y preferiblemente R^6 significa hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo C_1-C_{10} eventualmente sustituido cicloalquilo C_3-C_8 heterociclilo anilo y heteroarilo

Por grupos alquilo, así-como grupos alquilo que son componentes de otros
10 radicales se han de entender en la medida en que no se indique de otro modo grupos alquilo con 1 a 10 átomos de carbono ramificados y no ramificados prefiriéndose grupos con 1 a 6 átomos de carbono Particularmente preferidos son grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono en especial aquellos con 1 ó 2 átomos de carbono Por ejemplo se mencionan metilo etilo propilo butilo pentilo hexilo
15 heptilo octilo nonilo y decilo En la medida en que no se mencione de otro modo por las definiciones precedentemente mencionadas propilo butilo pentilo hexilo heptilo octilo nonilo y decilo quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras Por ejemplo la definición propilo abarca los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo la definición butilo abarca n-butilo iso-butilo sec-butilo y terc-butilo la
20 definición pentilo abarca iso-pentilo neopentilo etc

En los grupos alquilo precedentemente mencionados eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales Por ejemplo estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor cloro bromo o yodo Se prefieren los sustituyentes flúor o cloro Se prefiere
25 particularmente el sustituyente flúor Eventualmente también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo

Asimismo en los grupos alquilo precedentemente mencionados en la medida en que no se describa de otro modo eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por ejemplo por OH NO₂ CN o un radical
30 eventualmente sustituido elegido del grupo consistente en -O-(alquilo C_1-C_5)

preferiblemente metoxi o etoxi -O-(anilo C₆-C₁₄) preferiblemente feniloxi -O-heteroanilo preferiblemente -O-tienilo -O-tiazolilo -O-imidazolilo -O-pindilo -O-pirimidilo u -O-pirazinilo -O-heterocicloalquilo saturado o insaturado preferiblemente -O-pirazolilo -O-pirrolidinilo -O-pipendinilo -O-piperazinilo u -O-tetrahidro-oxazinilo
 5 anilo C₆-C₁₄ preferiblemente fenilo heteroanilo preferiblemente tienilo, tiazolilo imidazolilo pindilo pirimidilo o pirazinilo heterocicloalquilo saturado o insaturado preferiblemente pirazolilo pirrolidinilo pipendinilo piperazinilo o tetrahidro-oxazinilo -
 un radical amino preferiblemente metilamina bencilamina fenilamina o heteroanlamina sistemas de anillo bicíclicos saturados o insaturados
 10 preferiblemente bencimidazolilo y cicloalquilo C₃-C₈ preferiblemente ciclohexilo o ciclopropilo

En calidad de grupos alqueno así como grupos alqueno que son componentes de otros radicales se designan grupos alquilo con 1 a 10 átomos de carbono preferiblemente 1 a 6 de manera particularmente prefenda 1 a 4 átomos
 15 de carbono ramificados y no ramificados que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono Por ejemplo se mencionan etenilo propenilo metilpropenilo butenilo pentenilo hexenilo heptenilo metilheptenilo octenilo nonenilo y decenilo En la medida en que no se mencione de otro modo por las designaciones propenilo butenilo pentenilo hexenilo heptenilo octenilo nonenilo y decenilo
 20 precedentemente mencionadas quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras Por ejemplo la designación butenilo abarca los radicales isómeros but-1-enilo but-2-enilo y but-3-enilo etc

En los grupos alqueno precedentemente mencionados eventualmente uno o vanos átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales Por
 25 ejemplo estos grupos alqueno pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno fluor cloro bromo o yodo Se prefieren los sustituyentes fluor o cloro Se prefiere particularmente el sustituyente fluor Eventualmente también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alqueno

En calidad de grupos alquino así como grupos alquino que son
 30 componentes de otros radicales se designan grupos alquilo con 1 a 10 átomos de carbono preferiblemente 1 a 6 de manera particularmente prefenda 1 a 4 átomos de carbono ramificados y no ramificados que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono Por ejemplo se mencionan etnilo propinilo butinilo, pentinilo, hexinilo heptinilo octinilo noninilo y decinilo En la medida en que no se mencione

de otro modo por las designaciones propinilo butinilo pentinilo hexinilo heptinilo octinilo noninilo y decinilo precedentemente mencionadas quedan abarcadas todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la designación butinilo abarca los radicales isómeros but-1-inilo but-2-inilo y but-3-inilo etc

5 En los grupos alquinilo precedentemente mencionados eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo estos grupos alquinilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno - fluor cloro bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes flúor o cloro. Se prefiere particularmente el sustituyente fluor. Eventualmente también pueden estar
10 reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo

El término anilo representa un sistema de anillo aromático con 6 a 18 átomos de carbono preferiblemente 6 a 14 átomos de carbono preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono de manera particularmente preferenda representa fenilo que eventualmente puede estar sustituido y que en este caso puede portar
15 preferiblemente uno o varios de los siguientes sustituyentes OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-alquilo -N(alquilo)-alquilo -NH-anilo -N(alquilo)-anilo -NHCO-alquilo -NHCO-anilo -N(alquilo)-CO-alquilo -N(alquilo)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo -NHSO₂-N(alquilo)₂ -NHSO₂-anilo -N(alquilo)-SO₂-alquilo -N(alquilo)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo -SO₂-anilo -CONH(OH) -CONH-alquilo -CONH-anilo -CON(alquilo)-
20 alquilo -CON(alquilo)-anilo -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-anilo -SO₂N(alquilo)-alquilo -SO₂N(alquilo)-anilo -O-alquilo -O-anilo -S-alquilo -S-anilo tetrazolilo halógeno por ejemplo fluor cloro bromo o yodo preferiblemente fluor o cloro en particular fluor alquilo C₁-C₁₀ preferiblemente alquilo C₁-C₅ de manera particularmente preferenda alquilo C₁-C₃ de manera muy particularmente preferenda metilo o etilo -O-(alquilo C₁-
25 C₃) preferiblemente metoxi o etoxi -COOH o -CONH₂

Por radicales heteroanilo se han de entender anillos de heteroanilo de 5 a 10 miembros monocíclicos o bicíclicos en los cuales uno a tres átomos de carbono pueden estar reemplazados en cada caso por un heteroátomo elegido del grupo oxígeno nitrógeno o azufre. Como ejemplos se pueden nombrar furano tiofeno
30 pirrol pirazol imidazol triazol tetrazol pindina pindazina pirimidina pirazina triazina oxazol isoxazol triazol tiadiazol oxadiazol pudiendo además cada uno de los heterociclos precedentemente mencionados estar eventualmente condensado a un anillo de benceno tal como por ejemplo bencimidazol y pudiendo estos heterociclos estar eventualmente sustituidos y pudiendo portar en este caso uno o

vanos de los sustituyentes seguidamente mencionados OH NO₂ CN -NH₂ -NH-
 alquilo -N(alquilo)-alquilo -NH anilo -N(alquilo)-anilo -NHCO-alquilo -NHCO-anilo
 -N(alquilo)-CO-alquilo -N(alquilo)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo -NHSO₂-anilo -N(alquilo)-
 SO₂-alquilo -N(alquilo)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo -SO₂-anilo -CONH-
 5 alquilo -CONH-anilo -CON(alquilo)-alquilo -CON(alquilo)-anilo -SO₂NH-alquilo
 -SO₂NH-anilo -SO₂N(alquilo)-alquilo -SO₂N(alquilo)-anilo -O-alquilo -O-anilo -S-
 alquilo -S-anilo -CONH₂ halógeno preferiblemente flúor o cloro alquilo C₁-C₁₀ -
 preferiblemente alquilo C₁-C₅ de manera particularmente preferenda metilo o etilo -O-
 (alquilo C₁-C₃) preferiblemente metoxi o etoxi -COOH -COOCH₃ -CONH₂ -SO-
 10 alquilo -SO₂H -SO₃-alquilo o fenilo eventualmente sustituido

Como radicales cicloalquilo se designan radicales cicloalquilo con 3 a 8
 átomos de carbono saturados o insaturados tales como por ejemplo ciclopropilo
 ciclobutilo ciclopentilo ciclopentenilo ciclohexilo ciclohexenilo cicloheptilo o
 ciclooctilo preferiblemente ciclopropilo ciclopentilo o ciclohexilo pudiendo cada uno
 15 de los radicales cicloalquilo precedentemente mencionados portar eventualmente
 además uno o vanos sustituyentes o estar condensado a un anillo de benceno

Como radicales heterocicloalquilo o heterocicilo se designan en la medida en
 que no se describa de otro modo en las definiciones heterociclos de 5 6 ó 7
 miembros saturados o insaturados que como otros heteroátomos pueden contener
 20 nitrógeno oxígeno o azufre tales como por ejemplo tetrahydrofurano
 tetrahydrofuranona γ -butirolactona α -pirano γ -pirano, dioxolano tetrahidropirano
 dioxano dihidrotoleno tolano ditolano pirrolina pirrolidina pirazolina pirazolidina
 imidazolina imidazolidina tetrazol piperidina pindazina pimidina pirazina
 piperazina triazina tetrazina morfolina tiomorfolina diazepam oxazina tetrahydro-
 25 oxazinilo isotiazol pirazolidina preferiblemente pirazolilo pirolidinilo piperidinilo
 piperazinilo o tetrahydro-oxazinilo pudiendo el heterociclo estar eventualmente
 sustituido

Los compuestos de la fórmula general (I) que contienen un radical separable
in-vivo representan los denominados profármacos y compuestos de la fórmula
 30 general I que contienen dos radicales separables *in-vivo* los denominados
 profármacos dobles

Por un grupo transformable *in-vivo* en un grupo carboxi se ha de entender por
 ejemplo un éster de la fórmula -CO₂R¹¹ en donde

R¹¹ significa hidroximetilo alqueno alquino arilo heteroarilo cicloalqueno heterocicloalquilo alcoxi C₁-C₃-carbonilo 1,3-dihidro-3-oxo-1-isobenzofuranol -C(-alquil)(-alquil)-OC(O)-alquilo -CHC(O)NH(-alquilo) -CHC(O)N(-alquil)(-alquilo) -alquilo preferiblemente alquilo C₁-C₈ de manera particularmente preferida metilo

5 etilo n-propilo isopropilo n-butilo n-pentilo o n-hexilo

cicloalquilo preferiblemente cicloalquilo C₁-C₈ de manera particularmente preferida ciclohexilo -(alquil C₁-C₃)-arilo preferiblemente (alquil C₁-C₃)-fenilo de manera particularmente preferida bencilo -CHC(O)N(-alquil)(-alquilo) preferiblemente -CHC(O)N(-alquil C₁-C₃)(-alquilo C₁-C₃) de manera particularmente preferida

10 -CHC(O)N(CH₃)₂

-CH(-alquil)OC(O)-alquilo preferiblemente -CH(-CH₃)OC(O)(-alquilo C₁-C₈) de manera particularmente preferida -CH(-CH₃)OC(O)-metilo -CH(-CH₃)OC(O)-etilo

-CH(-CH₃)OC(O)-n-propilo -CH(-CH₃)OC(O)-n-butilo o -CH(-CH₃)OC(O)-t-butilo o

-CH₂OC(O)-alquilo preferiblemente -CH₂OC(O)(-alquilo C₁-C₈) de manera

15 particularmente preferida -CH₂OC(O)-metilo -CH₂OC(O)-etilo -CH₂OC(O)-n-propilo

-CH₂OC(O)-n-butilo o -CH₂OC(O)-t-butilo

Por un grupo transformable *in-vivo* en un grupo sulfonamida o amino se ha de entender por ejemplo uno de los siguientes grupos

-OH -formilo -C(O)-alquilo -C(O)-arilo -C(O)-heteroarilo -CH₂OC(O)-alquilo

20 -CH(-alquil)OC(O)-alquilo -C(-alquil)(-alquil)OC(O)-alquilo

-CO₂-alquilo preferiblemente alcoxi C₁-C₈-carbonilo de manera particularmente

preferida metoxycarbonilo etoxycarbonilo n-propiloxycarbonilo,

isopropiloxycarbonilo n-butiloxycarbonilo n-pentiloxycarbonilo

n-hexiloxycarbonilo ciclohexiloxycarbonilo n-heptiloxycarbonilo

25 n-octiloxycarbonilo o n-noniloxycarbonilo

-CO₂(-alquil C₁-C₃)-arilo preferiblemente -CO₂(-alquil C₁-C₃)-fenilo de manera particularmente preferida benciloxycarbonilo

-C(O)-arilo preferiblemente benzofilo

-C(O)-heteroarilo preferiblemente piridinilo o nicotinilo o

30 -C(O)-alquilo, preferiblemente -C(O)(-alquilo C₁-C₈) de manera particularmente preferida 2-metilsulfoniletoxicarbonilo 2-(2-etoxi)-etoxycarbonilo

Por halógeno se designa en general flúor cloro bromo o yodo preferiblemente cloro o fluor de manera particularmente preferida flúor

Los compuestos conformes a la invención pueden presentarse en forma de los isómeros ópticos individuales mezclas de los enantiómeros diastereoisómeros o racematos individuales profármacos profármacos dobles y en forma de los tautómeros sales solvatos e hidratos así como en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos - tales como por ejemplo, sales por adición de ácidos con hidrácidos halogenados por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, o ácidos orgánicos tales - como por ejemplo ácido oxálico, fumárico diglicólico fórmico málico benzoico bencenosulfónico canfosulfónico acético etanosulfónico glutámico maleico mandélico láctico fosfónico nítrico sulfúrico succínico para-toluenosulfónico trifluoroacético tartárico cítrico o metanosulfónico

Además los nuevos compuestos de la fórmula I así obtenidos, caso de que contengan un grupo carboxi u otro grupo de carácter ácido se pueden transformar eventualmente a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas por ejemplo para la aplicación farmacéutica en sus sales fisiológicamente compatibles Como bases entran en consideración en este caso por ejemplo hidróxido de sodio hidróxido de potasio ciclohexilamina etanolamina dietanolamina y trietanolamina

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros

Así por ejemplo los compuestos de la fórmula general I obtenidos que se manifiestan en racematos se pueden separar según métodos en sí conocidos (véase Allinger N L y Eliel E L en "Topics in Stereochemistry" Vol 6 Wiley Interscience 1971) en sus antípodas ópticas y compuestos de la fórmula general I con al menos dos átomos de carbono asimétricos se pueden separar en virtud de sus propiedades físico-químicas según métodos en sí conocidos p ej por cromatografía y/o cristalización fraccionada en sus diastereoisómeros los cuales caso de que resulten en forma racémica se pueden separar a continuación en sus enantiómeros tal como se ha mencionado antes

La separación en los enantiómeros se efectúa preferiblemente mediante separación en columna en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como p ej ésteres o amidas en particular ácidos y sus derivados o alcoholes activados y separación de la mezcla de sales diastereoisómeras o del derivado así obtenido p ej en virtud de

diferentes solubilidades pudiendo liberarse a partir de las sales diastereoisómeras puras o de los derivados los antípodos libre por la acción de agentes adecuados Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales son p ej las formas D y L de ácido tartárico o dibenzotartárico ácido di-o-tolilitartárico ácido málico ácido mandélico ácido canfosulfónico ácido glutámico ácido aspártico o ácido quinaico Como alcohol ópticamente activo entra en consideración por ejemplo (+)- o (-)- mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas por ejemplo el radical (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo

El sustituyente R^1 puede significar anillo o heteroanillo eventualmente sustituido preferiblemente fenilo sustituido De manera particularmente preferenda el sustituyente R^1 significa fenilo

El sustituyente R^2 puede significar un heteroanillo o heterociclilo una vez o varias veces sustituido con R^{10} conteniendo R^2 al menos un átomo de nitrógeno Particularmente preferido es un triazol una vez o varias veces sustituido con R^{10} una 1,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazina una vez o varias veces sustituida con R^{10} una 2-oxoimidazolidina una vez o varias veces sustituida con R^{10} un bencimidazol una vez o varias veces sustituido con R^{10} o un imidazol una vez o varias veces sustituido con R^{10}

Significados muy particularmente preferidos del sustituyente R^2 son un 1H-[1,2,3]triazol-1-ilo sustituido una vez con R^{10} un 1,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-ilo sustituido una vez con R^{10} un 2-oxoimidazolidin-1-ilo sustituido una vez con R^{10} un bencimidazol-1-ilo sustituido una vez con R^{10} o un imidazol-1-ilo sustituido una vez con R^{10}

Los sustituyentes R^3 y R^4 pueden significar independientemente uno de otro, hidrógeno o un radical eventualmente sustituido elegido del grupo consistente en cicloalquilo C_3-C_6 o alquilo C_1-C_5 preferiblemente alquilo C_1-C_5 o

R^3 y R^4 significan en común un puente de alquileo de 2 a 7 miembros preferiblemente un puente de alquileo de 2 a 5 miembros en particular un puente de etileno

Un R^3 o R^4 sustituido está sustituido preferiblemente con alquilo C_1-C_3

De manera preferenda R^3 significa metilo

De manera preferenda R^4 significa metilo

Los sustituyentes R^5 , R^6 y R^7 pueden significar independientemente uno de otro hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en halógeno ciano

-NR⁸CO-(alquilo C₁-C₅) -NR⁸CO-anilo -NR⁸SO₂-(alquilo C₁-C₅) -NR⁸SO₂-anilo
 -CO₂R⁸ -SO₂R⁸ -CONHR⁸ -SO₂NHR⁸ -OR⁸ cicloalquilo C₃-C₆ eventualmente
 sustituido y alquilo C₁-C₁₀ eventualmente sustituido preferiblemente hidrógeno
 halógeno ciano metoxi metanosulfonilamino metanosulfonilo difluorometoxi
 5 trifluorometoxi difluorometilo o trifluorometilo en particular hidrógeno flúor cloro o
 ciano

Un significado muy particularmente prefendo de los sustituyentes R⁵ R⁶ y R⁷ -
 es hidrógeno

El sustituyente R⁸ puede significar hidrógeno o alquilo C₁-C₅ preferiblemente
 10 metilo

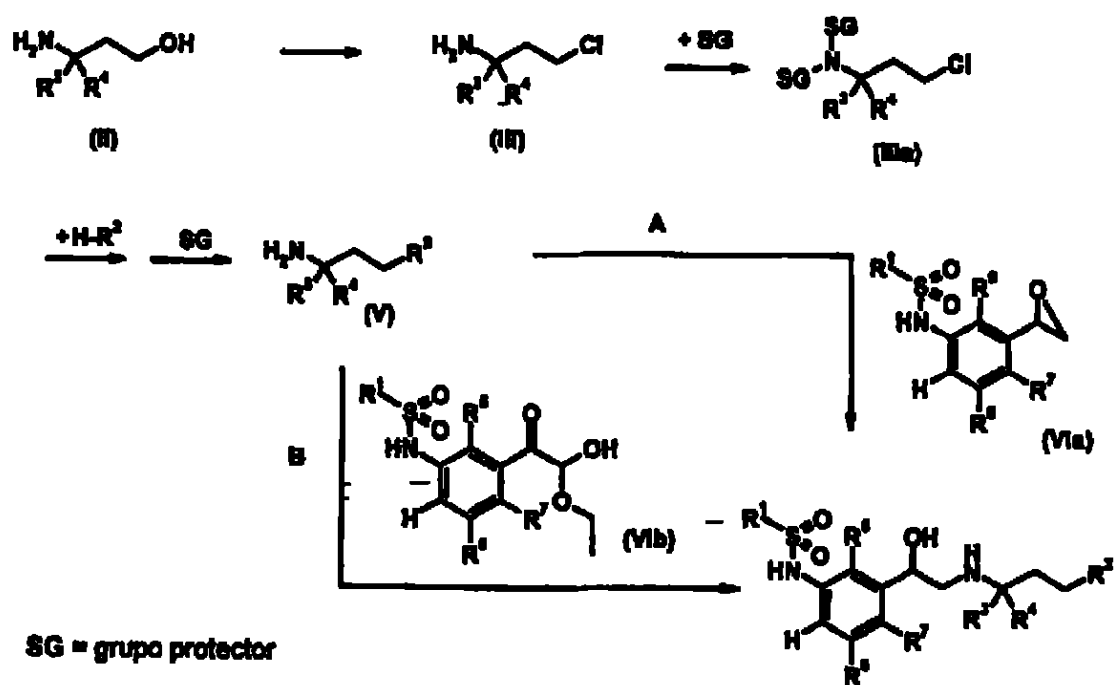
El sustituyente R⁹ puede significar hidrógeno anilo eventualmente sustituido
 o heteroanilo eventualmente sustituido preferiblemente fenilo pindilo o tiofenilo
 eventualmente sustituido

El sustituyente R¹⁰ puede significar OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-
 15 alquilo -N(-alquil)-alquilo -NH-anilo -N(-alquil)-anilo -NHCO-alquilo -NHCO-
 anilo -N(-alquil)-CO-alquilo -N(-alquil)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo -NHSO₂-
 anilo -N(-alquil)-SO₂-alquilo -N(-alquil)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo
 -SO₂-anilo -CONH-alquilo -CONH-anilo -CON(-alquil)-alquilo -CON(-alquil)-
 anilo -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-anilo -SO₂N(-alquil)-alquilo -SO₂N(-alquil)-
 20 anilo -O-alquilo -O-anilo -S-alquilo -S-anilo halógeno alquilo C₁-C₁₀ -O-
 (alquilo C₁-C₃) -COOH -CONH₂ -CON(-alquil)-SO₂-alquilo -CONHSO₂-
 alquilo -CONHOH 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-oxadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-5-
 oxo-4H-1 2 4-tiadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-2-oxo-3H-1 2 4 5-oxatitadiazol-4-ilo
 tetrazolilo heterociclilo, anilo o heteroanilo

Preferiblemente R¹⁰ significa -OH -NO₂ -CN -NH₂ -I -N(CH₃)₂ -NHCO₂CH₃
 25 -NHSO₂CH₃ -SO₂N(CH₃)₂ -CO₂H benciloxycarbonilo etoxycarbonilo
 metoxycarbonilo -CONHOH tetrazol-5-ilo pindin-4-ilo pindin-2-ilo 6-metoxi-
 pindin-3-ilo fenilo 4-hidroxifenilo 4-fluorofenilo 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo
 4-nitrofenilo tiofen-2-ilo 5-metil-tiofen-2-ilo 3 5-dimetil-isoxazol-4-ilo ó 1-
 30 acetil-2-amino-propenilo

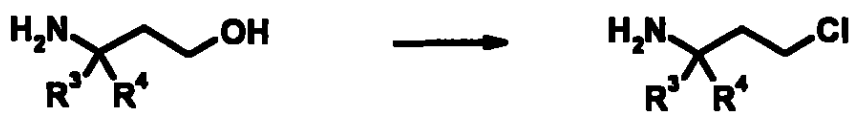
La preparación de los compuestos conformes a la invención puede efectuarse
 según los procedimientos de síntesis descritos en lo que sigue teniendo las
 fórmulas (I) a (VI) y los sustituyentes de las fórmulas generales R¹ a R⁷ los

significados precedentemente nombrados Estos procedimientos se han de entender como explicación de la invención sin limitar a ésta a su objeto



5 Prescripciones generales de síntesis

Síntesis de los hidroccloruros de 3-cloropropilamina



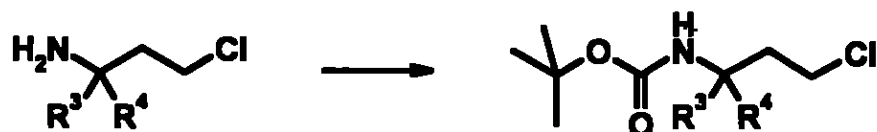
10

A una solución de 100 mmol de 3-aminobutanol en 50 mL de cloruro de metileno / dimetilformamida (50 1) se añadieron gota a gota a 0°C y bajo intensa agitación, lentamente 130 mmol de cloruro de tionilo Después de finalizada la adición la mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante aproximadamente 1 hora (h) y a continuación se agitó durante aproximadamente 16 h a la temperatura ambiente El disolvente se separó y el residuo se mezcló con agitación con 10 mL de acetonitrilo El sólido se separó por filtración y se secó

15

Síntesis del éster terc.-butílico del ácido (3-cloropropil)-carbámico

128



A una solución de 140 mmol de hidroccloruros de 3-cloropropilamina y 330 mmol de trietilamina en 400 mL de cloruro de metileno se añadieron a la temperatura ambiente y bajo intensa agitación en porciones 100 mmol de dicarbonato de di-terc-butilo. Después de finalizada la adición la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 días (d) a la temperatura ambiente. El disolvente se separó y el residuo se recogió en aproximadamente 100 mL de acetato de etilo y aproximadamente 200 mL de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con aproximadamente 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron aproximadamente tres veces con 100 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio.

15 Síntesis de los ésteres terc.-butílicos del ácido (3-aminopropil)-carbámico sustituidos

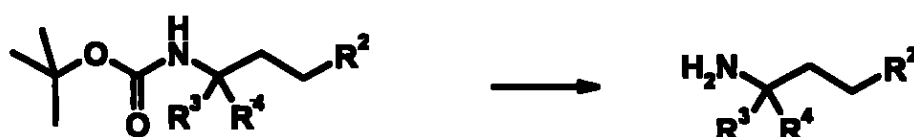


A una solución de 10 mmol de HR^2 en 15 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona se añadieron en porciones a 5°C y bajo intensa agitación 11 mmol de hidruro de sodio. Después de cesar el desprendimiento de gas la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 h a 0°C y se añadieron 10 mmol de éster terc.-butílico de ácido (3-cloropropil)-carbámico en 5 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona así como 1 mmol de yoduro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó durante aprox 48 h a la temperatura ambiente y después se vertió en 450 mL de agua helada/ acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron aproximadamente cinco veces con 100 mL de agua, se lavaron con aproximadamente 100 mL de solución acuosa saturada de

cloruro de sodio y se liberaron de disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida.

Síntesis de las aminas sustituidas

5



10

A una solución de 1 mmol de éster terc-butílico de ácido {3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbámico en 5 mL de diclorometano se añadieron, a la temperatura ambiente y bajo intensa agitación, 2 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h a la temperatura ambiente y luego se liberó del disolvente. El residuo se mezcló agitando con dietiléter o se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida.

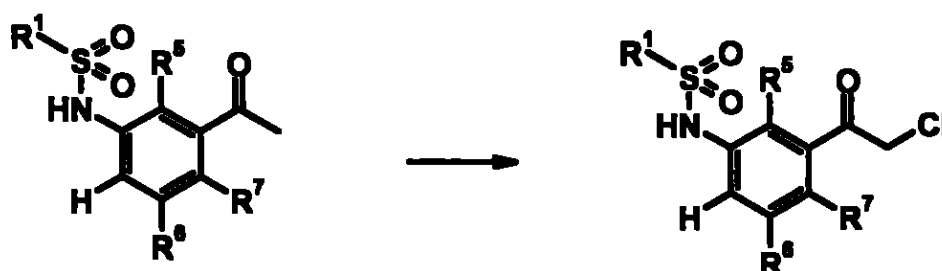
15

A partir del bistrifluoroacetato de amina obtenido se preparó la base libre según métodos conocidos.

Via de síntesis A)

Síntesis de las 2-cloro-1-feniletanonas sustituidas

20



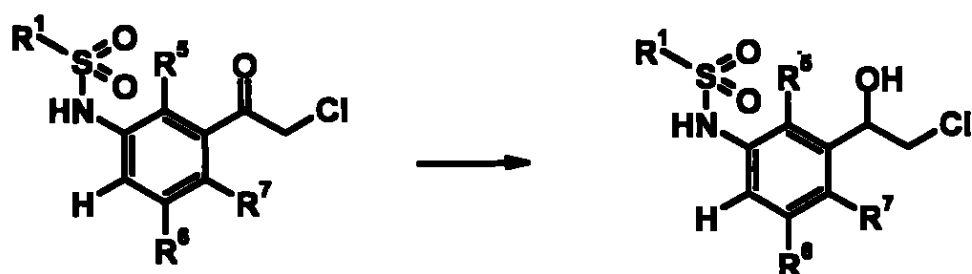
25

A una solución de 10 mmol de 1-feniletanona en aproximadamente 50 mL de diclorometano se añadieron gota a gota a 0°C y bajo intensa agitación 30 mmol de cloruro de sulfonilo a lo largo de aprox. 30 min. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante aprox. 3 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se lavó con

aproximadamente 50 mL de agua aproximadamente 50 mL de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y aproximadamente 50 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio La fase orgánica se secó y se liberó de disolvente

5

Síntesis de los 2-cloro-1-fenil-etanoles sustituidos



- 10 A una solución de 10 mmol de 2-cloro-1-feniletanona en aproximadamente 25 mL de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota a 10°C y bajo intensa agitación 11 mmol de un complejo de borano-tetrahidrofurano (1M en tetrahidrofurano) a lo largo de aprox 30 min Después de cesar el desprendimiento de gas la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 16 h a la temperatura ambiente y luego
- 15 se vertió en aproximadamente 450 mL de agua / acetato de etilo 2 1 Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 100 mL de acetato de etilo Las fases orgánicas reunidas se lavaron aproximadamente dos veces con 100 mL de agua se lavaron con aproximadamente 100 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se liberaron de disolvente El residuo se purificó mediante
- 20 cromatografía en columna de resolución rápida

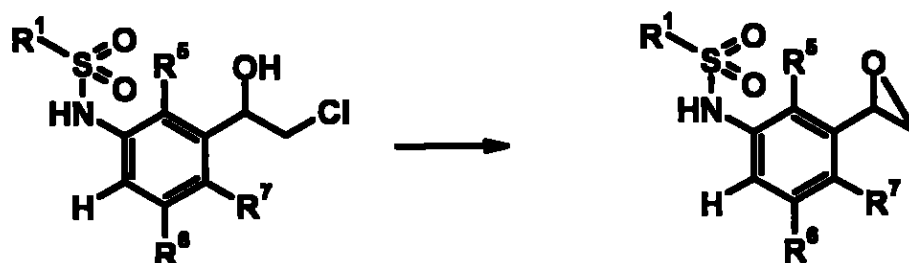
Mediante el empleo de un agente reductor enantoselectivo (Shinichi I *Organic Reactions* 1998 52 395-576 Wallabaum S Martens J *Tetrahedron Asymmetry* 1992 3 1475-1504 Hett R Senanayake C H Wald S A *Tetrahedron Letters* 1998 39 1705-1708 Yaozhong J Yong Q Aiqiao, M, Zhitang M *Tetrahedron Asymmetry* 1994 5 1211-1214 Sawa I Konishi Y Maemoto S Hasegawa J documento WO 9201804A1 1992 Yasohara Y Sawa I Ueda M Hasegawa J Shimizu A Kataoka M Wada M Kawabata J documento JP 11215995 1999 Hamada T Tori T Izawa K Noyori R Ikariya

25

T *Organic Letters* 2002 4 4373-4376) pueden obtenerse también de forma pura en cuanto a los enantiómeros los 2-cloro-1-feniletanoles

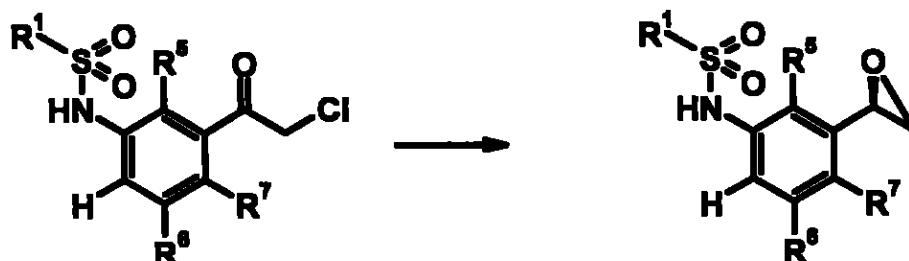
Síntesis de los feniloxiranos sustituidos

5



A una solución de 10 mmol de 2-cloro-1-feniletanol en aproximadamente 30 mL de acetonitrilo se añadieron 13 mmol de carbonato de potasio y 2 mmol de yoduro de sodio. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante aprox 8 h y luego se vertió en aproximadamente 150 mL de agua/acetato de etilo 2/1. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo aproximadamente tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con aproximadamente 50 mL de agua, se lavaron con aproximadamente 50 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron y se liberaron de disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida.

Síntesis de los enantiómeros (R) de feniloxirano sustituidos



20

La realización se efectúa en analogía a un procedimiento descrito en la bibliografía (*Org Lett* 2002 4 4373-4376)

A una solución de 30 mmol de una 2-cloro-1-feniletanona sustituida y 0.03 mmol de $\text{Cp}^*\text{RhCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ (Cp^* = pentametilciclopentadienilo y TsDPEN = (1S,2S)-N-p-toluenosulfoni-1,2-difeniletildiamina) en 15 mL de dimetilformamida

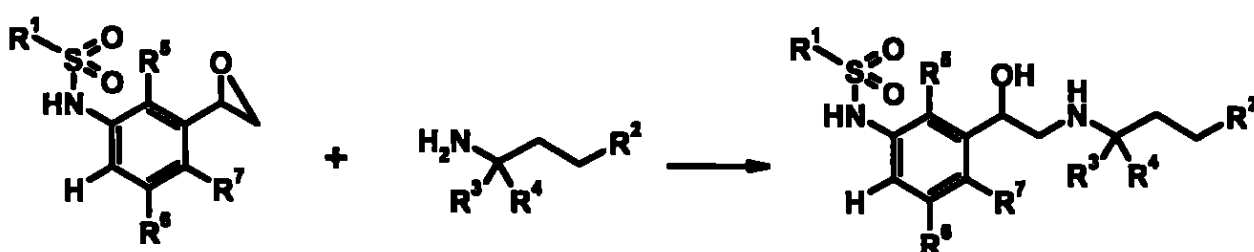
25

172
B2

se añaden gota a gota a 0°C 6 mL de una mezcla a base de ácido fórmico y trietilamina (relación molar = 5 2) Se deja agitar durante 24 h a 0°C y a continuación se continúan añadiendo 45 mg de catalizador y 6 mL de una mezcla a base de ácido fórmico y trietilamina (relación molar = 5 2) Después de agitar durante
5 otras 2 5 h a 0°C la mezcla de reacción se combina a 0°C con 33 9 mL de lejía de sosa La mezcla de reacción se agita durante 1 5 h a 0°C luego se acidifica con 13 5 mL de ácido acético glacial y se extrae aproximadamente tres veces con acetato de etilo Las fases orgánicas reunidas se lavaron aproximadamente tres veces con agua y luego con solución acuosa saturada de cloruro de sodio se
10 secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de disolvente El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida

Las reacciones ulteriores se realizan en cada caso de manera análoga partiendo de precursores racémicos se obtienen productos racémicos y partiendo de productos racémicos se obtienen productos puros en cuanto a los enantiómeros
15 Alternativamente un compuesto final presente en forma racémica puede separarse en los dos enantiómeros por ejemplo por cromatografía en columna quiral o por recristalización con iones conjugados quirales adecuados

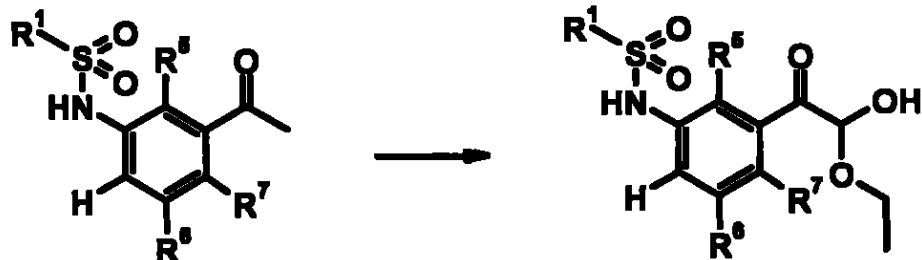
Síntesis de las etanolaminas sustituidas



A una solución de 1 mmol de amina en 2 mL de etanol se añadió 1 mmol de feniloxirano y se calentó a reflujo durante aprox 18h La mezcla de reacción se
25 liberó del disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida o por recristalización En este caso se obtuvo la etanolamina libre o la correspondiente sal en forma de un sólido

Vía de síntesis B)

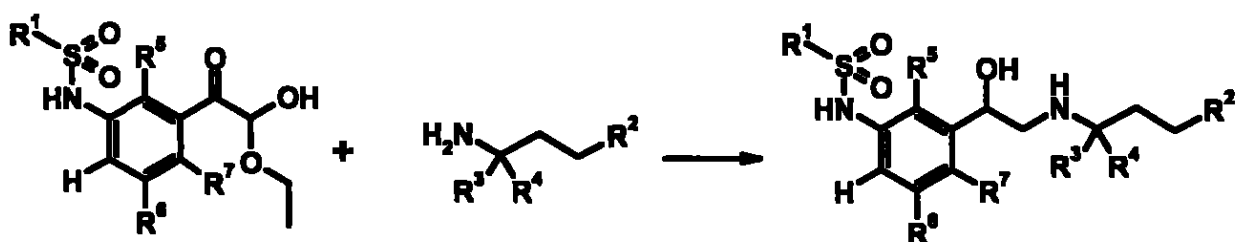
Síntesis de las etoxi-hidroxicetonas sustituidas



- 5 A una solución de 30 mmol de 1-feniletanona en aproximadamente 50 mL de dioxano se añadieron 5 ml de agua 5 g de carbón activo y 60 mmol de dióxido de selenio La mezcla de reacción se agitó durante aprox 20 h a 80°C y después se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio El residuo se disolvió en aproximadamente 30 ml de etanol y se sometió a reflujo durante aprox 6h La
- 10 mezcla de reacción se liberó del disolvente se disolvió en aproximadamente 150 mL de acetato de etilo se lavó aproximadamente tres veces con 100 ml de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se secó y se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida

15

Síntesis de las etanolaminas sustituidas



- 20 A 1 mmol de bistrifluoroacetato de amina en 10 mL de etanol se añadió 1 mmol de etoxi-hidroxicetona y se calentó a reflujo durante aprox 18h La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 0°C y luego se mezcló con 3 mmol de borohidruro de sodio Se agitó durante otras aprox 3 h a la temperatura ambiente y después se mezcló con 20 mL de solución acuosa saturada de carbonato de potasio
- 25 y 20 mL de acetato de etilo Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa

saturada de cloruro de sodio se secaron y se liberaron del disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida o recristalización. En este caso se obtuvo la etanolamina libre o la correspondiente sal en forma de un sólido.

5

Acoplamiento de Suzuki de yodoimidazoles sustituidos con ácidos bóricos sustituidos

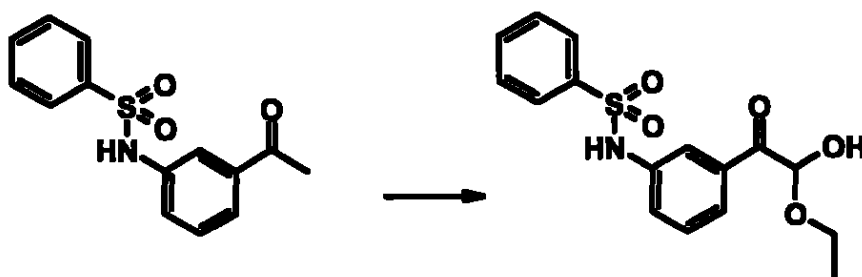
1 mmol de yodoimidazol, 2 mmol de ácido arilbórico, 0.01 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 0.01 mmol de bromuro de tetrabutilamonio en 20 mL de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio / tolueno (1:1) se hirvieron a reflujo durante aprox. 3 d. La mezcla de reacción se combinó a la temperatura ambiente con aproximadamente 100 mL de tolueno/agua (1:1); las fases se separaron y la fase orgánica se lavó aproximadamente tres veces con 50 mL de agua. La fase orgánica se secó y se liberó de disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida. En este caso se obtuvo el fenilimidazol deseado en forma de un aceite incoloro.

Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) se pueden sintetizar en analogía a los siguientes Ejemplos de síntesis. Estos Ejemplos se han de entender sólo como un modo de proceder ejemplar para una explicación más amplia de la invención, sin limitar la misma a su objeto.

Ejemplo 22

Síntesis de N-[3-(2-etoxi-2-hidroxiacetil)-fenil]-bencenosulfonamida

25

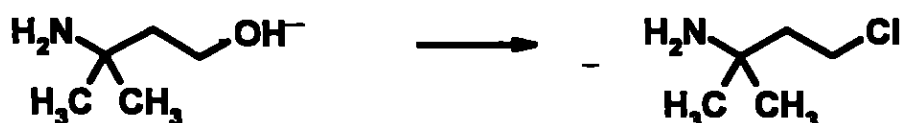


A una solución de 1.65 g (6.00 mmol) de N-(acetilfenil)bencenosulfonamida en aproximadamente 10 mL de dioxano se añadieron 1 mL de agua, 1 g de carbón activo y 2.66 g (24 mmol) de dióxido de selenio. La mezcla de reacción se agitó

durante aprox 4 d a 80°C y después se liberó del disolvente en el evaporador rotatono El residuo se disolvió en aproximadamente 30 ml de etanol y se sometió a reflujo durante aprox 4h La mezcla de reacción se liberó del disolvente en el evaporador rotatono se disolvió en aproximadamente 100 mL de acetato de etilo se lavó aproximadamente tres veces con 30 ml de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio se secó sobre sulfato de sodio y se liberó del disolvente en el evaporador rotatono En este caso se obtuvieron 0.917 g (2.73 mmol 46 %) de N-[3-(2-etoxi-2-hidroxiacetil)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido amarillo

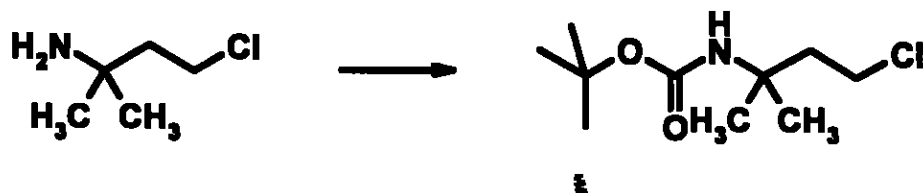
10

Síntesis de hidrocloreto de 3-cloro-1,1-dimetilpropilamina



A una solución de 53.0 g (514 mmol) de 3-amino-3-metil-butanol en 255 mL de cloruro de metileno / dimetilformamida (50:1) se añadieron gota a gota a 0°C y bajo intensa agitación lentamente 48.7 mL (668 mmol) de cloruro de tionilo Después de finalizada la adición la mezcla de reacción se hirvió a reflujo durante 1 h y a continuación se agitó durante aproximadamente 16 h a la temperatura ambiente El disolvente se separó y el residuo se mezcló con agitación con 50 mL de acetonitrilo El sólido se separó por filtración y se secó durante 18 h a 45°C En este caso se obtuvieron 67.9 g (430 mmol 84 %) de hidrocloreto de 3-cloro-1,1-dimetilpropilamina en forma de un sólido incoloro

Síntesis de éster terc-butílico de ácido (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbámico



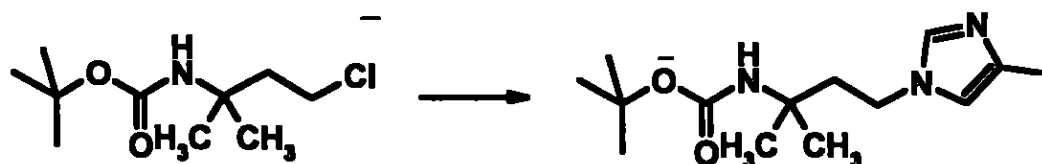
A una solución de 48.8 g (309 mmol) de hidrocloreto de 3-cloro-1,1-dimetilpropilamina y 100 mL (718 mmol) de trietilamina en 900 mL de cloruro de

30

metileno se añadieron, a la temperatura ambiente y bajo intensa agitación en porciones 101 g (218 mmol) de dicarbonato de di-terc -butilo. Después de finalizada la adición la mezcla de reacción se agitó durante 4 d a la TA. El disolvente se separó y el residuo se recogió en 250 mL de acetato de etilo y 400 mL de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con 200 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con 150 mL de agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio. En este caso se obtuvieron 45.3 g (204 mmol, 66 %) de éster terc -butílico de ácido (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbámico en forma de un aceite incoloro.

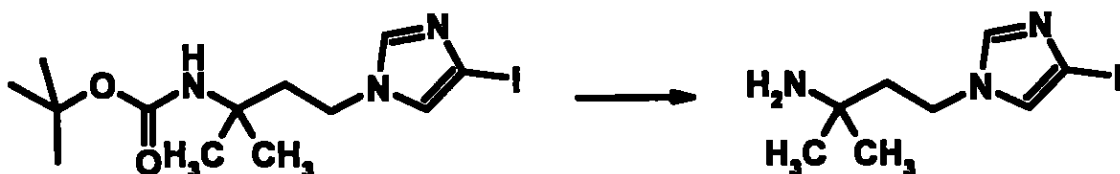
10

Síntesis de éster terc -butílico de ácido [3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico



A una solución de 3.88 g (20.0 mmol) de yodoimidazol en 30 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona se añadieron en porciones a 5°C y bajo intensa agitación 0.556 g (22.0 mmol) de hidruro de sodio. Después de cesar el desprendimiento de gas la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y se añadieron 4.44 g (20 mmol) de éster terc -butílico de ácido (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbámico en 5 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona así como 0.739 g (2.00 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente, se agitó durante 24 h a 80°C, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en 750 mL de agua helada/acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 150 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron cinco veces con 150 mL de agua, se lavaron una vez con 150 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida [éter de petróleo / acetato de etilo (80/20 → 0/100)]. En este caso se obtuvieron 3.19 g (8.40 mmol, 42 %) de éster terc -butílico de ácido [3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico en forma de un aceite incoloro.

Síntesis de 3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamina



5

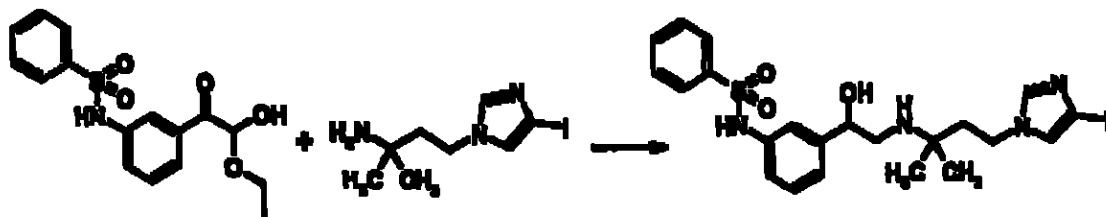
A una solución de 1.90 g (5.00 mmol) de éster terc-butílico de ácido 3-[(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propil]-carbámico en 90 mL de diclorometano se añadieron a la temperatura ambiente y bajo intensa agitación 10 mL (130 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y luego se liberó de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se recogió en 100 mL de lejía de sosa (1M) y 100 mL de diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 100 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio. En este caso se obtuvieron 1.37 g (4.91 mmol) 98 %) de 3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamina en forma de un aceite incoloro.

10

15

Síntesis de N-[3-(1-hidroxi-2-[3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil]-fenil]-bencenosulfonamida (Ejemplo 10)

20

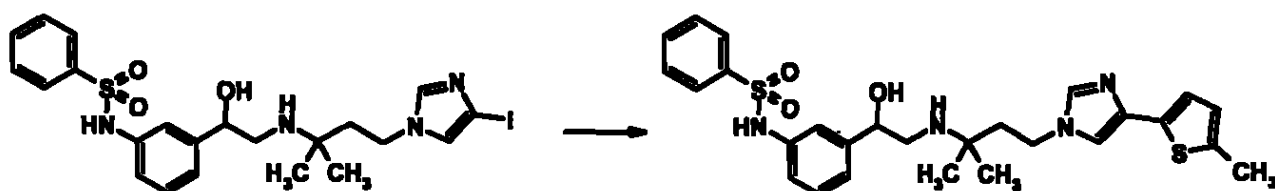


7.81 g (23.3 mmol) de N-[3-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-bencenosulfonamida y 6.50 g (23.3 mmol) de 3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamina en 40 mL de etanol se calentaron a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y luego se mezcló con 3.70 g (97.9 mmol) de borohidruro de sodio. Se agitó

25

durante otras 24 h a la temperatura ambiente y después se mezcló con 20 mL de solución acuosa saturada de carbonato de potasio. La fase acuosa se separó de la fase orgánica y se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. se secaron sobre sulfato de magnesio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida [cloruro de metileno / metanol / amoníaco (90/10/1)]. En este caso se obtuvieron 12.9 g (10.5 mmol, 45 %) de N-(3-{1-hidroxi-2-[3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro.

Síntesis de N-[3-(2-{1,1-dimetil-3-[4-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida (acoplamiento de Suzuki)



0.277 g (0.500 mmol) de N-(3-{1-hidroxi-2-[3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-bencenosulfonamida, 0.807 g (0.613 mmol) de ácido 5-metil-tiofen-2-bórico, 0.031 g (0.038 mmol) de cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferrocen]-paladio(II) (complejo 1:1 con diclorometano), 2.00 mL de solución acuosa de carbonato de sodio (2M) y 2 mL de dioxano se agitaron en un recipiente de reacción cerrado en un microondas durante 5 min a 150°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en 20 mL de diclorometano y 20 mL de agua. Las fases se separaron; la fase orgánica se lavó dos veces con 20 mL de agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se liberó de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida [cloruro de metileno / metanol (100/0 → 75/25)]. En este caso se obtuvieron 0.200 g (0.381 mmol, 76 %) de N-[3-(2-{1,1-dimetil-3-[4-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido beige.

Los Ejemplos 4 9 16 19 20 21 23 26 27 28 y 38 se sintetizaron análogamente a la síntesis descrita del Ejemplo 22. En este caso se utilizaron en la última etapa de reacción en lugar de ácido 5-metilfen-2-bónico los siguientes reactivos

Ejemplo 4 ácido 4-nitrofenilbónico

Ejemplo 9 ácido 4-metanosulfonilaminobónico

Ejemplo 16 ácido 4-bencloxicarbonilfenilbónico

Ejemplo 19 ácido 4-acetamidofenilbónico

10 Ejemplo 20 ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-bónico

Ejemplo 21 ácido 2-metoxi-5-piridinbónico

Ejemplo 23 ácido 4-fluorofenilbónico

Ejemplo 26 ácido tofen-2-bónico

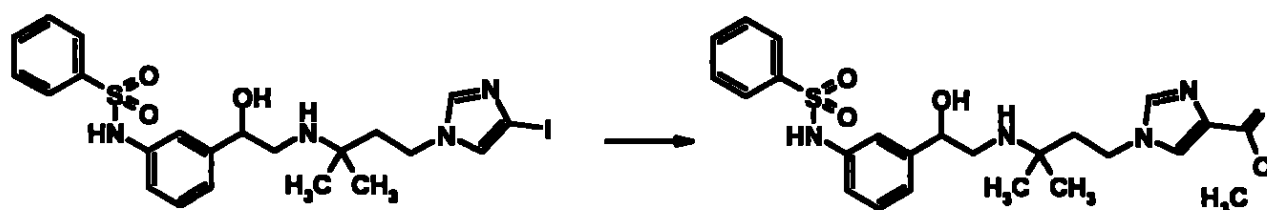
Ejemplo 27 ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilbónico

15 Ejemplo 28 ácido 4-etoxicarbonilfenilbónico

Ejemplo 38 ácido 4-tetrazolilfenilbónico (Organic Letters 6 (2004) 19 3265-3268)

Ejemplo 14

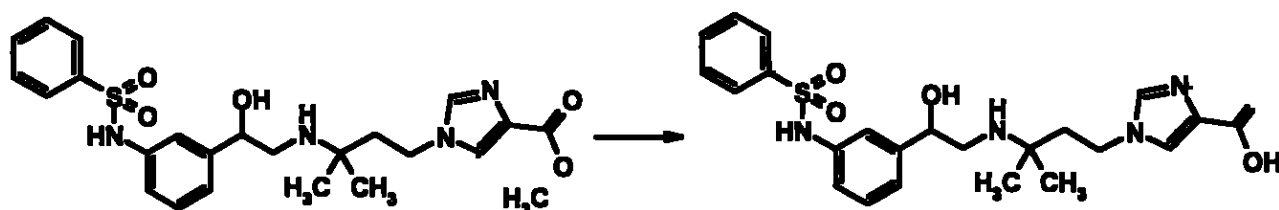
20 Síntesis de éster metílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico (Ejemplo 11)



25 0.554 g (1.00 mmol) de N-(3-{1-hidroxi-2-[3-(4-yodo-imidazol-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-etil}-fenil)-bencenosulfonamida 0.055 g (0.100 mmol) de 1,1-bis-(difenilfosfiro)-ferroceno 0.022 g (0.100 mmol) de acetato de paladio(II) y 5 mL de metanol se sacudieron en un autoclave bajo una atmósfera de monóxido de carbono de 2 bar durante 15 h a 50°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se liberó de
30 disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida [cloruro de metileno / metanol (100:0 → 80:20)]. En

este caso se obtuvieron 0 480 g (0 986 mmol 99 %) de éster metílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico en forma de un sólido incoloro

5 Síntesis de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico



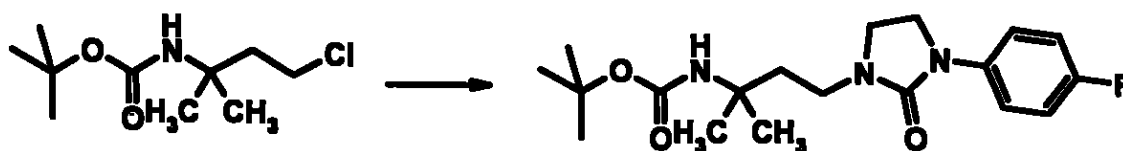
10

A 7 81 g (23 3 mmol) de éster metílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3 metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico en 8 mL de tetrahidrofurano se añadieron 4 00 mL de lejía de sosa (1M) y se agitó durante 4h a la temperatura ambiente La mezcla de reacción se liberó de disolvente en el evaporador rotatono y el residuo se mezcló tres veces con 20 mL de metanol y se filtró Las fases metanólicas reunidas se liberaron de disolvente en el evaporador rotatono obteniéndose 0 390 g (0 825 mmol 98 %) de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico en forma de un sólido incoloro

20

Ejemplo 5

Síntesis de éster terc-butílico de ácido {3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbámico

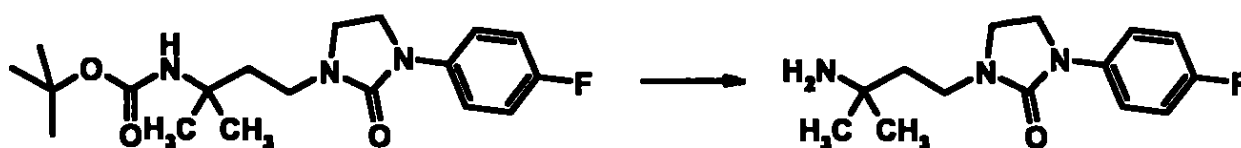


25

A una solución de 3 69 g (16 6 mmol) de 1-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-

ona en 20 mL de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona se añadieron en porciones a 5°C y bajo intensa agitación 0.73 g (al 60% en aceite 18.3 mmol) de hidruro de sodio. Después de cesar el desprendimiento de gas la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y se añadieron 3.00 g (16.6 mmol) de éster terc-butílico de ácido (3-cloro-1,1-dimetil-propil)-carbámico así como 0.62 g (1.67 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a la temperatura ambiente y después se vertió en 500 mL de agua helada/ acetato de etilo 2:1. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con 150 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron cinco veces con 150 mL de agua, se lavaron una vez con 150 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida [éter de petróleo / acetato de etilo (70:30)]. En este caso se obtuvieron 1.35 g (3.69 mmol, 22 %) de éster terc-butílico de ácido {[3-[3-(4-fluorofenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propil]-carbámico en forma de un sólido incoloro.

Síntesis de 1-(3-amino-3-metil-butil)-3-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona

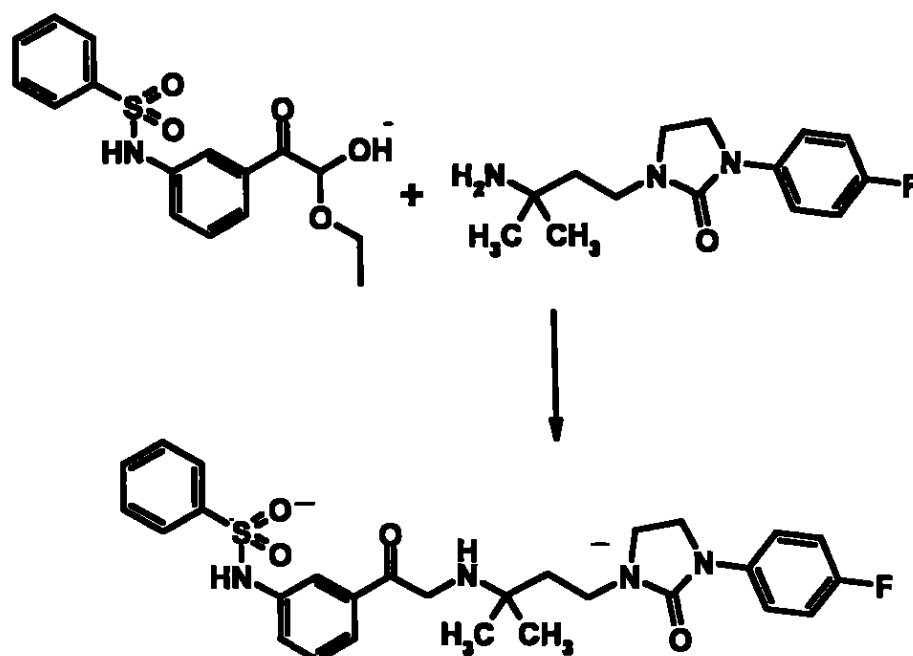


A una solución de 1.35 g (3.9 mmol) de éster terc-butílico de ácido {3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propil}-carbámico en 20 mL de diclorometano se añadieron a la temperatura ambiente y bajo intensa agitación 10 mL (130 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente y luego se liberó de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcló agitando con dietiléter. En este caso se obtuvieron 1.37 g (4.91 mmol, 98 %) de bistrifluoroacetato de 1-(3-amino-3-metil-butil)-3-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona en forma de un sólido incoloro.

25

30

Síntesis de N-[3-(2-[3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida



5

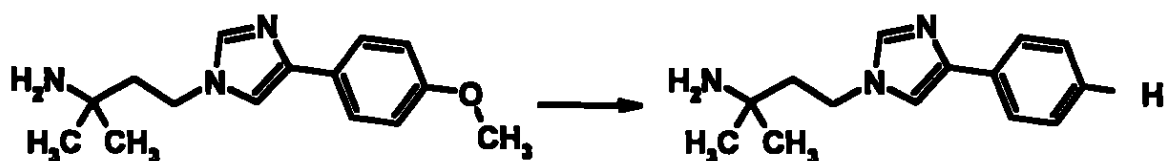
A partir de 0,34 g (0,90 mmol) de bistrifluoroacetato de 1-(3-amino-3-metil-butil)-3-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona se preparó según métodos conocidos la base libre. Ésta se disolvió en 4 mL de etanol se mezcló con 0,20 g (0,60 mmol) de N-[3-(2-etoxi-2-hidroxi-acetil)-fenil]-bencenosulfonamida y se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y luego se mezcló con 0,34 g (9,00 mmol) de borohidruro de sodio. Se agitó durante otras 24 h a la temperatura ambiente y después se mezcló con 20 mL de solución acuosa saturada de carbonato de potasio. La fase acuosa se separó de la fase orgánica y se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio se secaron sobre sulfato de magnesio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida [cloruro de metileno / metanol (98:2 → 75:25)]. En este caso se obtuvieron 0,10 g (0,19 mmol, 31 %) de N-[3-(2-[3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro.

20

Los Ejemplos 1 2 3 6 7 13 15 18 24 25 29 30, 31 y 37 se sintetizaron análogamente a la síntesis descrita del Ejemplo 5. En este caso, en la primera etapa de la reacción se emplearon en lugar de 1-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona los siguientes reactivos:

- 5 Ejemplo 1 4-fenilimidazol
- Ejemplo 2 2-metil-2,3-dihidro-ftalazina-1,4-diona
- Ejemplo 3 4-fenilimidazolidin-2-ona
- Ejemplo 6 4-(4-metoxifenil)imidazol
- Ejemplo 7 4-(imidazol-4-il)-fenol
- 10 Ejemplo 13 1-pindin-2-il-imidazolidin-2-ona
- Ejemplo 15 4-(imidazol-4-il)-pindina
- Ejemplo 18 1-(4-hidroxifenil)-imidazolidin-2-ona
- Ejemplo 24 5-nitrobenzimidazol
- Ejemplo 25 4-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazol
- 15 Ejemplo 29 4-(4-metoxifenil)-imidazolidin-2-ona
- Ejemplo 30 4-(4-nitroxifenil)-imidazolidin-2-ona
- Ejemplo 31 3-(4-metoxifenil)-[1,2,4]triazol
- Ejemplo 37 Éster etílico de ácido benzimidazol-5-carboxílico

- 20 Síntesis de 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina (el componente amina para la última etapa de la síntesis del Ejemplo 7)



- 25 1.0 g (4.00 mmol) de 3-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamina y 4.00 g de hidrocloreto de pindina se agitaron en un recipiente de reacción cerrado en un microondas durante 2 h a 200°C. La mezcla de reacción se vertió en 40 mL de agua helada y 40 mL de acetato de etilo; el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a más de 9 con lejía de sosa (2M) y las fases se separaron. La fase acuosa se
- 30 extrajo cinco veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se liberaron de disolvente en el evaporador.

rotatorio En este caso se obtuvieron 0 530 g (2 16 mmol 54 %) de 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamina en forma de un sólido incoloro

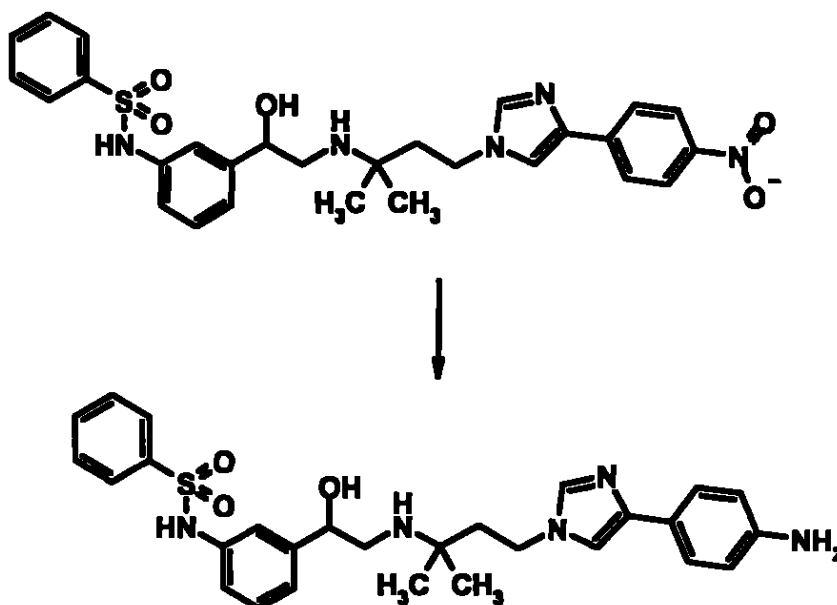
1-(3-amino-3-metil-butil)-3-(4-hidroxi-fenil)-imidazolidin-2-ona (componente amina para la última etapa de la síntesis del Ejemplo 18) se sintetizó a partir de 1-(3-amino-3-metil-butil)-3-(4-metoxi-fenil)-imidazolidin-2-ona análogamente a la síntesis de 3-[4-(4-hidroxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamina (componente amina para la última etapa de la síntesis del Ejemplo 7)

La síntesis de 1-(3-amino-3-metil-butil)-3-piridin-2-il-imidazolidin-2-ona (componente amina para la última etapa de la síntesis del Ejemplo 13) se efectuó de manera análoga a las prescripciones en los documentos DE2548683 y DE2528078

Ejemplo 8

Síntesis de N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxietil)-fenil]-bencenosulfonamida

15



1,69 g (3 07 mmol) de N-[3-(2-{3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxietil)-fenil]-bencenosulfonamida 0 10 g de paladio sobre carbón activo y 30 mL de metanol se sacudieron en un autoclave bajo una atmósfera de hidrógeno de 1 bar durante 3 h a la temperatura ambiente La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se liberó de disolvente en el evaporador rotatorio En este caso se obtuvieron 1 59 g (3 05 mmol 99 %) de N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-

20

1 1-dimetil-propilamin)-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro

Los Ejemplos 17 32 34 y 35 se sintetizaron análogamente a la síntesis descrita del Ejemplo 8 Para ello en lugar de N-[3-(2-{3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida se emplearon los siguientes compuestos

Ejemplo 17 Éster bencílico de ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico (Ejemplo 16)

10 Ejemplo 32 N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[3-(4-nitro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida (Ejemplo 30)

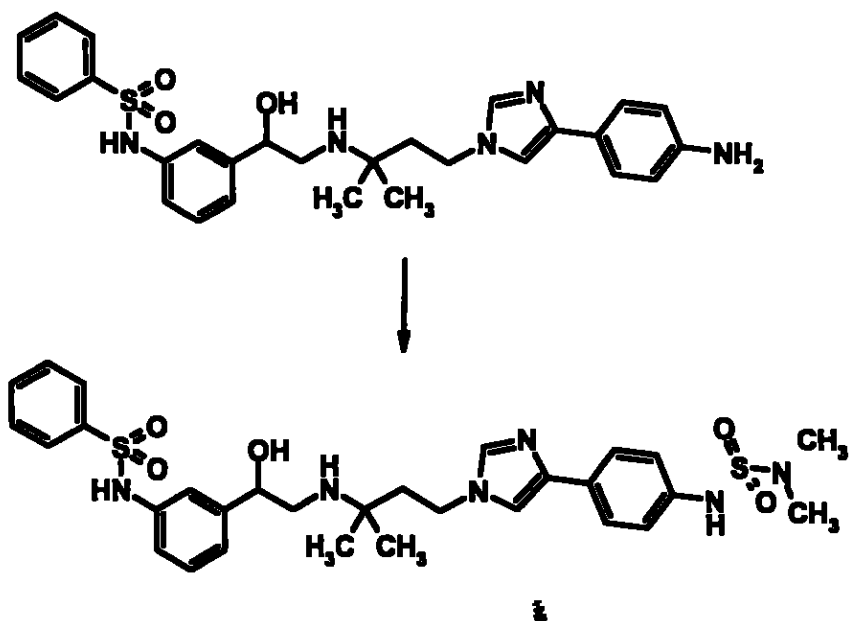
Ejemplo 34 N-[3-(2-{3-[4-(3 5-dimetil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propil-amino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida (Ejemplo 20)

15 Ejemplo 35 N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida (Ejemplo 4)

Ejemplo 12

Síntesis de N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-N,N-dimetilsulfamilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

20



A 0.208 g (0.400 mmol) de N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida en 4 mL de piridina se

añadieron a 0°C 0.064 mL (0.600 mmol) de cloruro de N,N-dimetilsulfamilo y se agitó durante 16 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de ácido clorhídrico (1M) / acetato de etilo 1:1. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con sendos 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se liberaron de disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de resolución rápida [cloruro de metileno / metanol (100:0 → 70:30)] obteniéndose 0.131 g (0.209 mmol, 52 %) de N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-N,N-dimetilsulfamilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida en forma de un sólido incoloro.

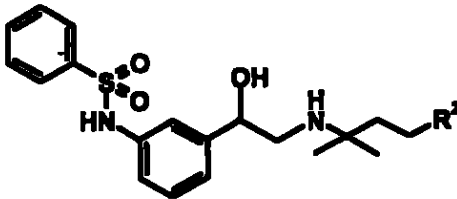
Análogamente al modo de proceder precedentemente descrito se obtuvieron entre otros los compuestos de la fórmula (IA) recogidos en la Tabla 1.

La abreviatura X₂ utilizada en la Tabla 1 representa un enlace con la posición en la fórmula general indicada en la Tabla 1 en lugar del correspondiente radical R².

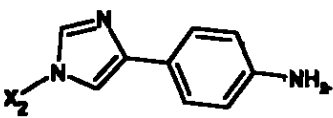
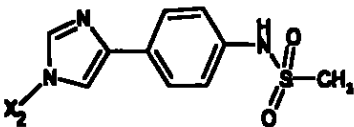
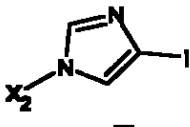
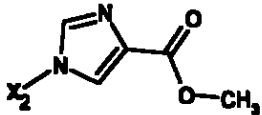
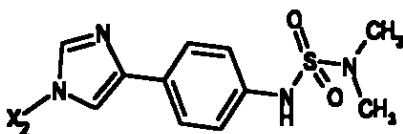
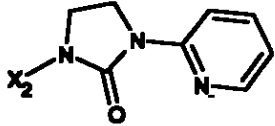
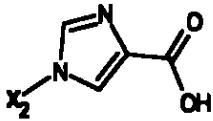
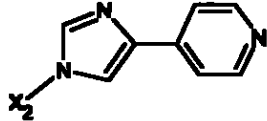
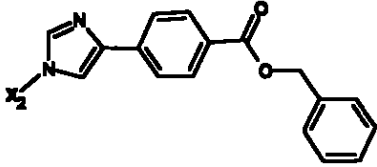
Tabla 1

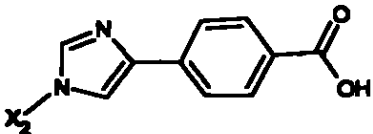
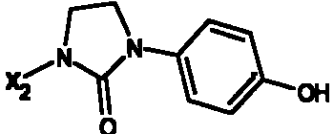
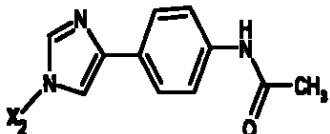
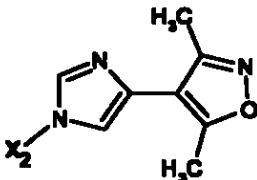
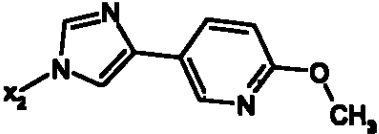
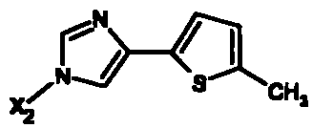
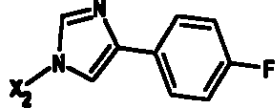
5

10

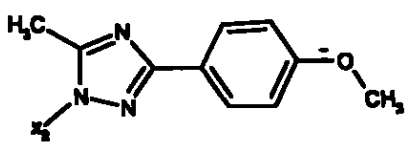
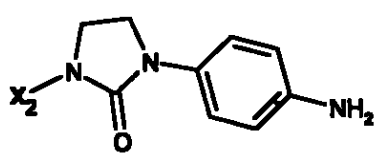
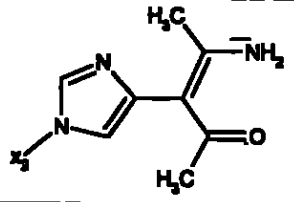
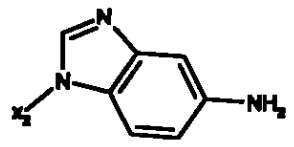
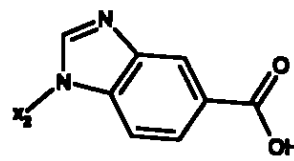
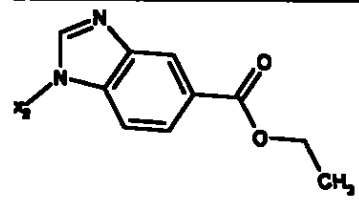
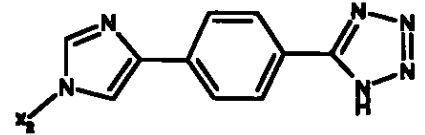


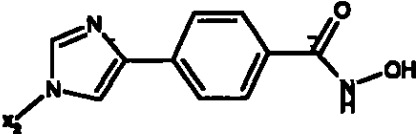
Ejemplo	R²	Valor R _f	MS
1		DCM/MeOH 85/15 R _f 0.52	ESI (M+H) ⁺ = 505
2		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.50	ESI (M+H) ⁺ = 537
3		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.48	ESI (M+H) ⁺ = 523
4		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.38	ESI (M+H) ⁺ = 550
5		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.39	ESI (M+H) ⁺ = 539
6		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.36	ESI (M+H) ⁺ = 535
7		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.30	ESI (M+H) ⁺ = 521

Ejemplo	R ²	Valor R _f	MS
8		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 32	ESI (M+H) ⁺ = 520
9		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 23	ESI (M+H) ⁺ = 598
10		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 34	ESI (M+H) ⁺ = 555
11		DCM/MeOH 90/10 R _f 0 20	ESI (M+H) ⁺ = 487
12		DCM/MeOH 90/10 R _f 0 26	ESI (M+H) ⁺ = 627
13		DCM/MeOH 90/10 R _f 0 26	ESI (M+H) ⁺ = 524
14		DCM/MeOH/NH ₄ OH 70/30/3 R _f 0 07	ESI (M+H) ⁺ = 473
15		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 25	ESI (M+H) ⁺ = 506
16		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0 34 5	ESI (M+H) ⁺ = 639

Ejemplo	R ²	Valor R _f	MS
17		DCM/MeOH/NH ₄ OH 70/30/3 R _f 0.57	ESI (M+H) ⁺ = 549
18		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.34	ESI (M+H) ⁺ = 539
19		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.21	ESI (M+H) ⁺ = 562
20		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.21	ESI (M+H) ⁺ = 524
21		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.31	ESI (M+H) ⁺ = 536
22		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.36	ESI (M+H) ⁺ = 525
23		DCM/MeOH 90/10 R _f 0.29	ESI (M+H) ⁺ = 523

Ejemplo	R ²	Valor R _f	MS
24		DCM/MeOH 90/10 R _f 0.29	ESI (M+H) ⁺ = 524
25		DCM/MeOH 90/10 R _f 0.23	ESI (M+H) ⁺ = 536
26		DCM/MeOH/NH4OH 90/10/1 R _f 0.36	ESI (M+H) ⁺ = 511
27		DCM/MeOH/NH4OH 90/10/1 R _f 0.32	ESI (M+H) ⁺ = 546
28		DCM/MeOH/NH4OH 90/10/1 R _f 0.32	ESI (M+H) ⁺ = 577
29		DCM/MeOH/NH4OH 90/10/1 R _f 0.46	ESI (M+H) ⁺ = 553
30		DCM/MeOH/NH4OH 90/10/1 R _f 0.42	ESI (M+H) ⁺ = 568

Ejemplo	R ²	Valor R _f	MS
31		DCM/MeOH 90/10 R _f 0.21	ESI (M+H) ⁺ = 550
32		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 R _f 0.33	ESI (M+H) ⁺ = 538
33		RP 18 F 254 MeCN/H ₂ O/AcOH 20/80/1 R _f 0.33	ESI (M+H) ⁺ = 528
34		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/9/1 R _f 0.27	ESI (M+H) ⁺ = 494
35		DCM/MeOH/NH ₄ OH 80/20/2 R _f 0.50	ESI (M+H) ⁺ = 523
36		DCM/MeOH/NH ₄ OH 90/9/1 R _f 0.35	ESI (M+H) ⁺ = 551
37		RP 18 F 254 MeCN/H ₂ O 1/1 R _f 0.59	ESI (M+H) ⁺ = 573

Ejemplo	R ²	Valor R _f	MS
38		RP 18 F 254 MeCN/H ₂ O/AcOH 250/250/1 R _f 0.51	ESI (M+H) ⁺ = 584

Abreviaturas

AcOH ácido acético

5 DCM diclorometano

MeCN acetonitrilo

MeOH metanol

NH₄OH solución conc de amoníaco en agua

RP-18 F254 placa de CCD de gel de sílice 18 F254 de fase inversa Merck

10 Caso de que no se describa de otro modo todos los valores R_f se determinan en placas de CCD de gel de sílice 60 F254 Merck

Nombres químicos de los Ejemplos (el N° de ejemplo corresponde a la numeración que figura abajo)

15 1) N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

2) N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(3-metil-1 4-dioxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

20

3) N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(2-oxo-3-fenil-imidazolidin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

4) N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

25

- 5) N-[3-(2-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 6) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 7) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-hidroxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 8) N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 9) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metanosulfonilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 10) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-yodo-imidazol-1-il)-1 1-dimetil-propilamino]-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 11) Éster metílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico
- 12) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-N N-dimetil-sulfonilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 13) N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(2-oxo-3-pindin-2-il-imidazolidin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida
- 14) Ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico
- 15) N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(4-pindin-4-il-imidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

- 16) Éster bencílico de ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico
- 5 17) Ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico
- 18) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propil-amino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 10 19) N-[4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-acetamida
- 20) N-[3-(2-{3-[4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 15 21) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 22) N-[3-(2-{1,1-dimetil-3-[4-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 20 23) N-[3-(2-{3-[4-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 25 24) N-[3-(2-{1,1-dimetil-3-(5-nitro-benzimidazol-1-il)-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 25) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 30 26) N-[3-(2-{1,1-dimetil-3-(4-tiofen-2-il-imidazol-1-il)-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

27) N-[3-(2-{3-[4-(4-dimetilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

28) Éster etílico de ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)- benzoico

29) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propil-amino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

30) N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[3-(4-nitro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

31) N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-[1 2 4]triazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

32) N-[3-(2-{3-[3-(4-amino-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

33) N-[3-(2-{3-[4-(1-acetil-2-amino-propenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

34) N-[3-(2-{3-(5-amino-benzoimidazol-1-il)-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

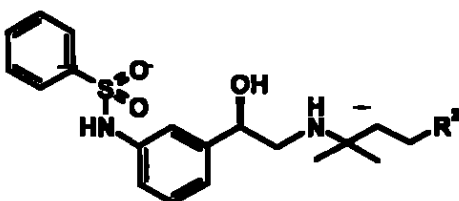
35) Ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

36) Éster etílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

37) N-[3-[2-(1 1-dimetil-3-{4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

38) 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-N-hidroxi-benzamida

Los enantiómeros (R) y (S) de los Ejemplos se pueden obtener a partir del racemato por ejemplo mediante HPLC quiral (p ej columna Chirobiotic T 250 x 4.6 mm de la firma Astec) Como fase móvil se puede utilizar metanol con trietilamina al 0.05 % y ácido acético al 0.05% (agente eluyente A) en acetonitrilo. Como material de la columna se puede pasar a emplear gel de sílice con un tamaño de granos de 5 µm al que está unida covalentemente la glicoproteína teicoplanina. Conforme a la invención son de extraordinaria importancia los enantiómeros (R) de la fórmula general



Por ejemplo se obtuvieron los siguientes enantiómeros

Ejemplo 4 (30% de agente eluyente A en acetonitrilo)

Tiempo de retención [(R)-N-[3-(2-{1,1-dimetil-3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida] = 25.5 min

Tiempo de retención [(S)-N-[3-(2-{1,1-dimetil-3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida] = 30.0 min

Ejemplo 8 (30% de agente eluyente A en acetonitrilo)

Tiempo de retención [(R)-N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida] = 22.4 min

Tiempo de retención [(S)-N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida] = 25.1 min

Ejemplo 17 (30% de agente eluyente A en acetonitrilo)

Tiempo de retención [ácido (R)-4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico] = 11.4 min

153
157

Tiempo de retención [ácido (S)-4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico] = 12 9 min

Ejemplo 28 (50% de agente eluyente A en acetonitrilo)

5 Tiempo de retención [éster etílico de ácido (R)-4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico] = 13 2 min

Tiempo de retención [éster etílico de ácido (S)-4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico] = 14 6 min

10 Como se encontró los compuestos de la fórmula general (I) se distinguen por multiples posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Se han de destacar las posibilidades de aplicación para las que juega un papel el efecto de agonistas beta-3 en particular de agonistas beta-3 selectivos

A enfermedades de este tipo pertenecen por ejemplo

15 aterosclerosis colangitis colecistopatía cistitis crónica inflamación crónica de la vesícula prostatitis crónica cistoespasmo depresión úlcera duodenal duodenitis dismenorrea presión intraocular incrementada y glaucoma enteritis, esofagitis úlcera gástrica gastritis trastornos gastrointestinales provocados por contracción(es) de la musculatura lisa trastornos gastrointestinales incluida úlcera
20 gástrica ulceraciones gastrointestinales apostemas gastrointestinales glaucoma glucosuria hiperanaquinesia hipercolesterolemia hiperglicemia hiperlipemia hipertensión arterial hipertiglicendemia resistencia a la insulina ulceraciones intestinales o úlceras del intestino delgado (incluidas enfermedades inflamatorias del intestino colitis ulcerosa enfermedad de Crohn y proctitis = inflamación del intestino
25 recto) colon irritable y otras enfermedades con una motilidad reducida del intestino depresión tristeza profunda melancolía poliquisuria tenesmo vesical frecuente inflamación neurógena condicionada por los nervios disfunción neurógena de la vesícula inflamación neurógena de las vías respiratorias disfunción neuropática de la vesícula nicturia, diarrea no especificada, síndrome de Dumping corpulencia
30 obesidad pancreatitis inflamación del páncreas úlceras gástricas enfermedades de la próstata tales como la hiperplasia benigna de la próstata aumento de la próstata espasmo convulsión diabetes mellitus tipo 2 neurosis vesical o concreción de las vías urinarias eferentes

Son particularmente adecuados los agonistas beta-3 conformes a la invención para el tratamiento de la obesidad, resistencia a la insulina diabetes mellitus tipo 2 incontinencia urinaria colon irritable y otras enfermedades con una motilidad reducida o depresión en particular para el tratamiento de diabetes y obesidad

5 La actividad de los agonistas beta-3 se puede determinar por ejemplo en un ensayo de lipólisis El método de ensayo se puede llevar a cabo como se describe en lo que sigue

Adipocitos se aislaron de tejido graso ex vivo por modificación de un método según Rodbell (Rodbell M Metabolism of isolated fat cells I Effects of hormones on
10 glucose metabolism and lipolysis *J Biol Chem* 239 375-380 1964) Tejido graso recortado se cortó en pequeños trozos y se mezcló con 1 mg/ml de colagenasa en tampón de Krebs Ringer (KBR) que contiene glucosa 6 mM y albúmina al 2 % mediante ligero sacudimiento a lo largo de 30-40 min a 37°C Las células se filtraron sobre una gasa se lavaron dos veces con KRB y en cada caso se centrifugaron 50-
15 150 g a lo largo de 5 min 10 µl de los adipocitos centrifugados se incubaron con 90 µl de un compuesto conforme a la invención (agonista) a concentraciones entre 10^{-15} y 10^{-4} M Los agonistas se incubaron a lo largo de 40 min a 37°C Una entrega variante de glicerol al medio mostró una lipólisis de las células grasas modificada en virtud del agonista añadido El glicerol liberado se detectó enzimáticamente con un
20 kit de Sigma (triglicéridos (GPO Trinder) reactivo A nº de cat 337-40A) tal como se describe en lo que sigue

El glicerol se fosforila por ATP a través de glicerol quinasa El glicerol-1-fosfato resultante se oxida mediante glicerolfosfato oxidasa en dihidroxiacetona-fosfato y peróxido de hidrógeno Luego mediante el acoplamiento de N-etil-N-(3-
25 sulfopropil)m-anisidina y 4-aminoantipirina catalizado por peroxidasa resulta un colorante quinonimina El colorante muestra un máximo de absorción a 540 nm La absorción es directamente proporcional a la concentración de glicerol en las muestras

Los nuevos compuestos pueden utilizarse para la prevención el tratamiento a
30 corto o largo plazo de las enfermedades precedentemente mencionadas también en combinación con otras sustancias activas que encuentran aplicación para las mismas indicaciones A ellas pertenecen, por ejemplo antidiabéticos tales como por ejemplo metformina, sulfonilureas (p ej glibenclámda tolbutamida glimepinda) nateglinida repaglinida tiazolidindionas (p ej rosiglitazona,

pioglitazona) agonistas de PPAR-gamma (p ej GI 262570) inhibidores de alfa-glucosidasa (p ej acarbosa voglibosa) antagonistas alfa 2 insulina y análogos de insulina GLP-1 y análogos de GLP-1 (p ej exendina-4) o amilina Junto a ellos inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1 sustancias que influyen sobre una
5 producción desregulada de glucosa en el hígado tales como, p ej inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa o de la fructosa-1,6-bisfosfatasa de la glicogenofosforilasa receptor de glucagon antagonistas e inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa de la glicógeno-sintasa quinasa o de la piruvato dehidroquinasa reductores de lípidos tales como por ejemplo
10 inhibidores de HMG-CoA-reductasa (p ej simvastatina atorvastatina) fibratos (p ej bezafibrato fenofibrato) ácido nicotínico y sus derivados inhibidores de la resorción de colesterol tales como por ejemplo ezetimiba, sustancias fijadoras de ácidos biliares tales como por ejemplo colestiramina compuestos que aumentan las HDL tales como por ejemplo inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o sustancias
15 activas para el tratamiento de la obesidad tales como por ejemplo sibutramina o tetrahidrolipstatina

En particular es adecuada una combinación con medicamentos para influir sobre la hipertensión sanguínea tales como por ejemplo antagonistas AII o inhibidores de ACE diuréticos β -bloqueadores así como otros moduladores del
20 sistema adrenérgico o combinaciones de los mismos Además de ello son particularmente adecuadas combinaciones con estimuladores del sistema adrenérgico a través de receptores alfa 1 y alfa 2 así como beta 1 beta 2 y beta 3

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a emplearse solos o en combinación con otras sustancias activas conformes a la invención,
25 eventualmente también en combinación con otras sustancias activas farmacológicamente activas Formas de administración adecuadas son por ejemplo comprimidos cápsulas supositorios soluciones - en particular soluciones para inyección (s.c. i.v. i.m.) e infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables En este caso la proporción del o de los compuestos farmacéuticamente activos debe
30 encontrarse en cada caso en el intervalo de 0,1 - 90 % en peso preferiblemente 0,5 - 50 % en peso de la composición total es decir en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación abajo³ indicado En caso necesario las dosis mencionadas pueden administrarse varias veces al día

Los comprimidos correspondientes pueden obtenerse por ejemplo por
mezcladura de la o las sustancias activas con coadyuvantes conocidos por ejemplo
agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio fosfato de calcio o
lactosa agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico agentes
5 aglutinantes tales como almidón o gelatina agentes lubricantes tales como
estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito
tales como carboximetilcelulosa acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo)
Los comprimidos pueden consistir también en varias capas

De manera correspondiente las grageas se pueden preparar mediante
10 revestimiento de núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con
agentes utilizados habitualmente en revestimientos para grageas por ejemplo
colidon o goma laca goma arábica talco dióxido de titanio o azúcares Para
conseguir un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades el núcleo puede
consistir también en varias capas De igual manera la envuelta de la gragea para
15 conseguir un efecto de depósito puede consistir en varias capas pudiendo utilizarse
los coadyuvantes mencionados antes en el caso de los comprimidos

Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas
conformes a la invención pueden contener adicionalmente además un edulcorante
tal como sacarina ciclamato glicenna o azúcar así como un agente mejorador del
20 sabor p ej sustancias aromatizantes tales como vanilina o extracto de naranja
Además pueden contener coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes tales
como carboximetilcelulosa sódica agentes humectantes por ejemplo productos de
condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras
tales como p-hidroxibenzoatos

25 Soluciones para inyección e infusión se preparan de manera habitual p ej
bajo adición de isotonicantes agentes conservantes tales como
p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos o ácido
etilendiaminotetraacético eventualmente con el uso de agentes emulsionantes y / o
agentes dispersantes en donde en el caso de utilizar agua como agente diluyente
30 pueden emplearse eventualmente disolventes orgánicos en calidad de inductores de
disolución o disolventes auxiliares y se envasan en frascos de inyección o ampollas
o frascos de infusión

Las cápsulas con contenido en una o varias sustancias activas pueden prepararse por ejemplo mezclando las sustancias activas con soportes inertes tales como lactosa o sorbita y envasándolas en cápsulas de gelatina

Supositorios adecuados se pueden preparar por ejemplo por mezcla-
5 con agentes de soporte previstos para ello tales como grasas neutras o polietilenglicol o bien sus derivados

Como coadyuvantes se pueden mencionar por ejemplo agua disolventes orgánicos farmacéuticamente inocuos tales como parafinas (p ej fracciones del petróleo) aceites de origen vegetal (p ej aceite de cacahuete o de sésamo)
10 alcoholes monofuncionales o polifuncionales (p ej etanol o glicerina) sustancias de soporte tales como p ej harnas de roca naturales (p ej caolines arcillas talco greda), harnas de roca sintéticas (p ej ácido silícico muy disperso y silicatos), azúcares (p ej azúcar de caña lactosa glucosa) agentes emulsionantes (p ej lignina lejas al sulfito metilcelulosa almidón y polivinilpirrolidona) y agentes
15 deslizantes (p ej estearato de magnesio talco ácido esteárico y laurilsulfato de sodio)

La aplicación se efectúa de manera habitual preferiblemente por vía oral o transdermal en particular oral En el caso de la aplicación por vía oral los comprimidos pueden contener naturalmente además de las sustancias de soporte
20 mencionadas también aditivos tales como p ej citrato de sodio carbonato de calcio y difosfato de calcio junto con diferentes aditivos, tales como almidón preferiblemente almidón de patata gelatina, y similares Además pueden utilizarse conjuntamente agentes deslizantes tales como estearato de magnesio laurilsulfato de sodio y talco para la formación de los comprimidos En el caso de suspensiones
25 acuosas las sustancias activas pueden mezclarse aparte de con los coadyuvantes antes mencionados con distintos mejoradores del sabor o colorantes

Para el caso de la aplicación por vía parenteral pueden emplearse soluciones de las sustancias activas utilizando materiales de soporte líquidos adecuados

La dosificación para la aplicación intravenosa se encuentra en 1 - 1000 mg
30 por hora preferiblemente entre 5 - 500 mg por hora

A pesar de ello puede ser eventualmente necesario desviarse de las cantidades mencionadas a saber en función del peso corporal o del tipo de vía de aplicación del comportamiento individual con respecto al medicamento del tipo de su formulación y del instante o intervalo en el que se realiza la administración Así

en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos de la cantidad antes indicada mientras que en otros casos debe rebasarse el límite superior indicado En el caso de la aplicación de grandes cantidades puede ser aconsejable distribuir a éstas en varias dosis individuales a lo largo del día

5 Los siguientes Ejemplos de formulación ilustran la presente invención pero sin limitar su alcance

Ejemplos de formulación farmacéutica

10	A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		sustancia activa	100 mg
		lactosa	140 mg
		almidón de maíz	240 mg
15		polivinilpirrolidona	15 mg
		estearato de magnesio	5 mg
			500 mg

20 La sustancia activa finamente molida la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí La mezcla se tamiza tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua se amasa se granula en humedo y se seca El granulado el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí La mezcla se prensa para formar comprimidos de forma y
25 tamaño adecuados

	B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
		sustancia activa	80 mg
30		lactosa	55 mg
		almidón de maíz	190 mg
		celulosa microcristalina	35 mg
		polivinilpirrolidona	15 mg
		carboximetil-almidón de sodio	23 mg

estearato de magnesio	2 mg
	400 mg

5 La sustancia activa finamente molida una parte del almidón de maíz lactosa celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí la mezcla se tamiza y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado el cual se seca y se tamiza A ello se añade el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio se mezcla y la mezcla se prensa para formar
10 comprimidos de tamaño adecuado

C) Solución para ampollas

	sustancia activa	50 mg
15	cloruro de sodio	50 mg
	Aqua pro inj	5 ml

 La sustancia activa se disuelve al pH propio o eventualmente a pH 5.5 - 6.5 en agua y se mezcla con cloruro de sodio como isotónico. La solución obtenida
20 se filtra en condiciones apirógenas y el filtrado se envasa en condiciones asépticas en ampollas las cuales se esterilizan a continuación y se cierran por fusión. Las ampollas contienen 5 mg 25 mg y 50 mg de sustancia activa

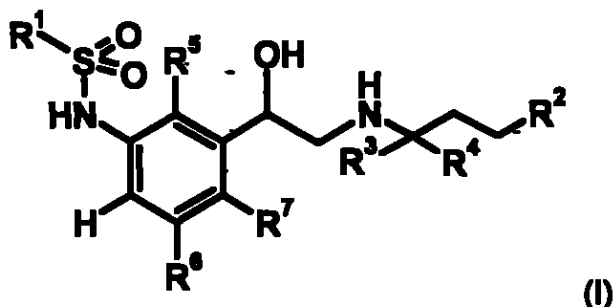
25

30

164
64

Reivindicaciones

1 Compuestos de la fórmula general



en las que

R^1 significa un grupo anilo o heteroanilo eventualmente sustituido

R^2 significa un grupo heteroanilo o heterociclilo eventualmente sustituido en donde R^2 contiene al menos un átomo de nitrógeno

R^3 y R^4 significan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno o un radical eventualmente sustituido elegido del grupo consistente en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ heterociclilo anilo y heteroanilo o

R^3 y R^4 juntos significan un puente de alquileo de 2 a 7 miembros

R^5 , R^6 y R^7 independientemente uno de otro significan un átomo de hidrógeno o un radical elegido del grupo consistente en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ eventualmente sustituido alquenilo alquinilo anilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ heterociclilo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ $-\text{NR}^8$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$ $-\text{NR}^8$ -anilo halógeno CN $-\text{NR}^8\text{CO}$ -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$) $-\text{NR}^8\text{CO}$ -anilo, $-\text{NR}^8\text{SO}_2$ -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$) $-\text{NR}^8\text{SO}_2$ -anilo $-\text{CO}_2\text{R}^8$ $-\text{SO}_2\text{R}^8$ $-\text{CONHR}^8$ $-\text{SO}_2\text{NHR}^8$ y $-\text{OR}^8$ en donde los grupos alquilo precedentemente mencionados pueden estar sustituidos en cada caso y

R^8 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus solvatos e hidratos y sus mezclas, así como eventualmente sus profármacos profármacos dobles y sales farmacológicamente compatibles

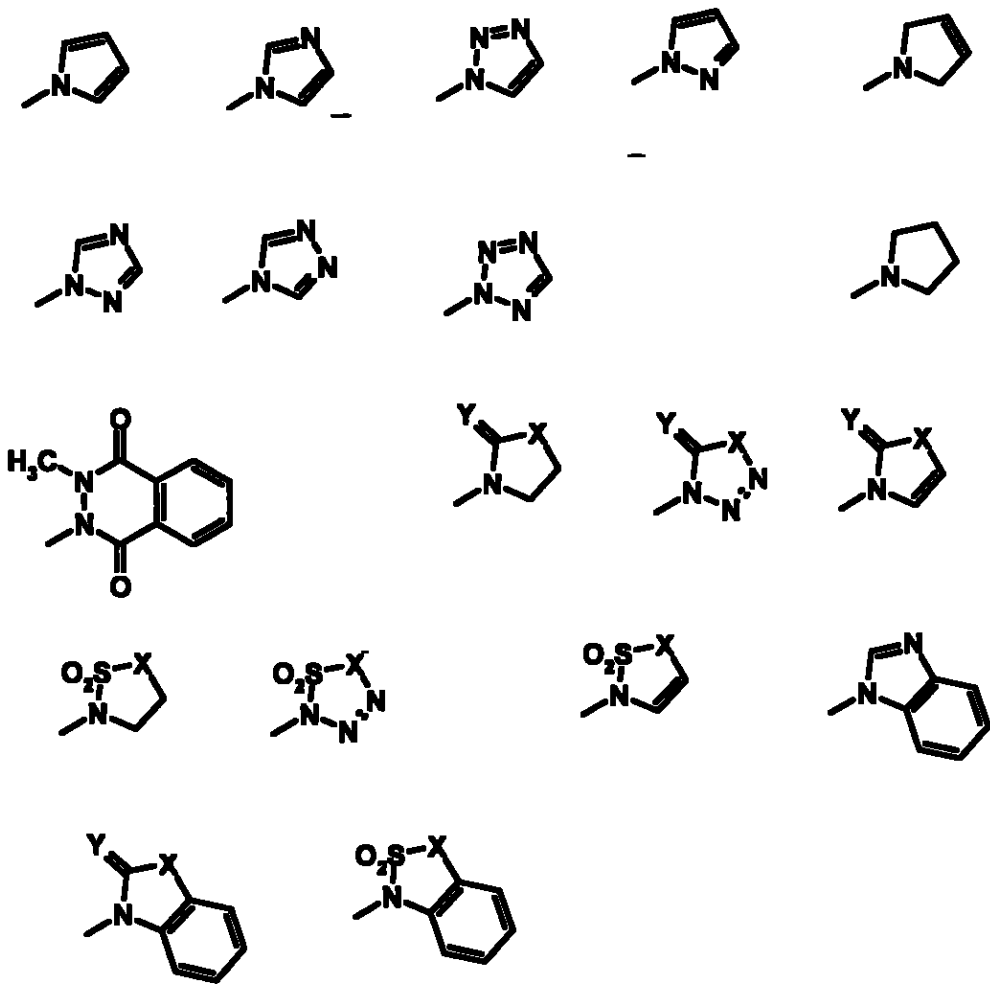
2 Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 en los que R^2 a R^7 están definidos como se menciona en la reivindicación 1 y

R^1 significa un grupo fenilo eventualmente sustituido

sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales

3 Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2 en los que
 R^1 y R^3 a R^7 están definidos como se menciona en la reivindicación 1 y
 R^2 significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales eventualmente sustituidos de las fórmulas

10



en donde los grupos antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con con uno o varios grupos R^{10} y

15

R^{10} significa OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-alquilo -N(-alquil)-alquilo -NH-anilo -N(-alquil)-anilo -NHCO-alquilo -NHCO₂-alquilo -NHCO-

anilo -N(-alquil)-CO-alquilo, -N(-alquil)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo -NHSO₂-
 anilo -N(-alquil)-SO₂-alquilo -N(-alquil)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo
 -SO₂-anilo -CONH-alquilo -CONH-anilo -CON(-alquil)-alquilo -CON(-alquil)-
 anilo -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-anilo -SO₂N(-alquil)-alquilo -SO₂N(-alquil)-
 5 anilo -O alquilo -O-anilo -S-alquilo -S-anilo halógeno alquilo C₁-C₁₀ -O-
 (alquilo C₁-C₃) -COOH -CONH₂ -CON(-alquil)-SO₂-alquilo -CONHSO₂-
 alquilo -CONHOH 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-oxadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-5-
 oxo-4H-1 2 4-tiadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-2-oxo-3H-1 2 4 5-oxatiazol-4-ilo 1-
 acetil-2-amino-propen-1-ilo tetrazolilo heterociclilo anilo o heteroanilo

10 y en los que X significa un átomo de oxígeno o un grupo -NR⁹ e

Y significa un átomo de oxígeno o azufre

y R⁹ significa un átomo de hidrógeno o un radical elegido del grupo
 consistente en alquilo C₁-C₁₀ cicloalquilo C₃-C₈ heterociclilo anilo o
 heteroanilo en donde los grupos precedentemente mencionados para R⁹

15 pueden estar sustituidos en cada caso con uno de los grupos mencionados
 para R¹⁰

sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus
 profármacos y sus sales

20 4 Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3 en los que

R¹ y R² así como R⁵ a R⁷ presentan el significado indicado en una de las
 reivindicaciones 1 a 3 y

25 R³ y R⁴ independientemente uno de otro significan un átomo de hidrógeno o un
 grupo metilo o etilo

o

R³ y R⁴ juntos significan un puente de alquileo de 2 a 5 miembros

sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros, sus mezclas, sus
 profármacos y sus sales

30

5 Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

R¹ a R⁴ presentan el significado mencionado en una de las reivindicaciones 1 a 4 y

R^5 R^6 y R^7 independientemente uno de otro significan hidrógeno alquilo C_1-C_{10} eventualmente sustituido halógeno CN $-NR^8CO-(alquilo\ C_1-C_5)$ $-NR^8SO_2-(alquilo\ C_1-C_5)$ $-CO_2R^8$, $-SO_2R^8$ $-CONHR^8$ $-SO_2NHR^8$ u $-OR^8$ y

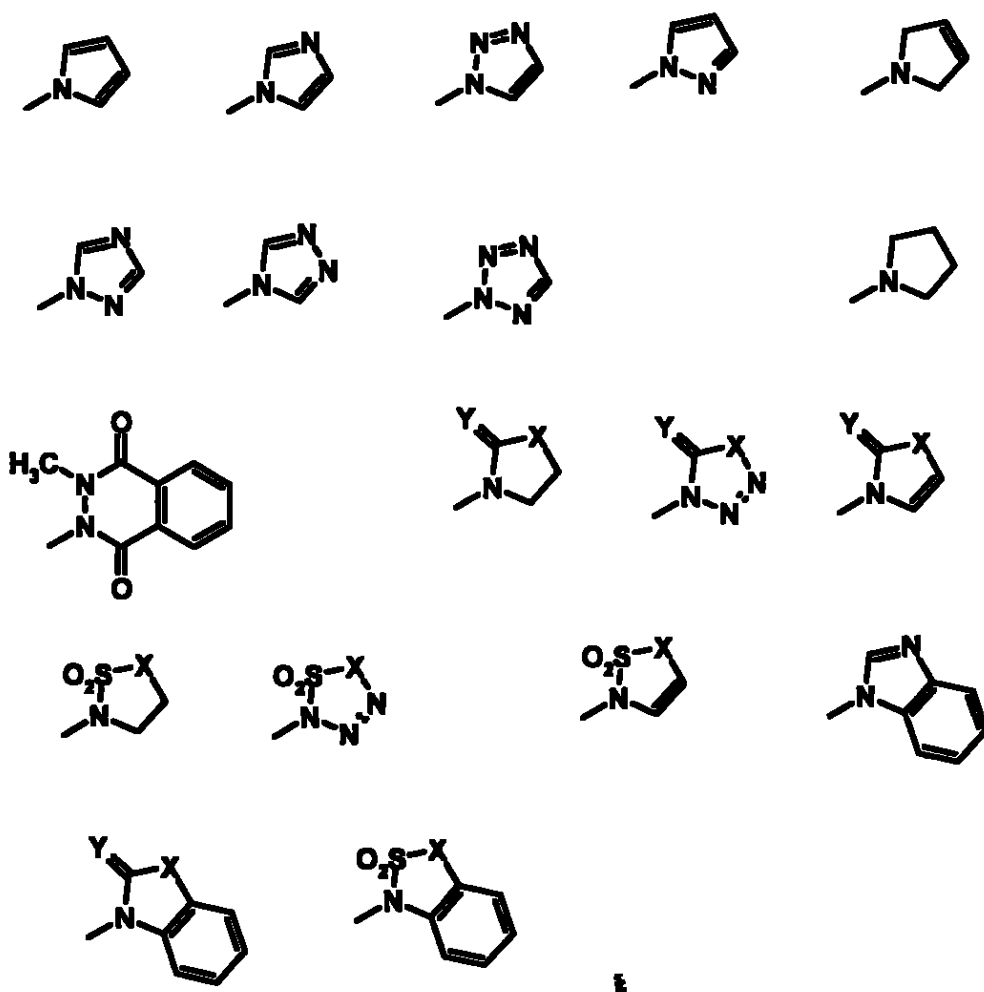
R^8 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_5

- 5 sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales

6 Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 5 en los que

- 10 R^1 significa un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de halógeno o con un grupo ciano o nitró

R^2 significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales eventualmente sustituidos de las fórmulas



- 15 en donde los grupos antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con uno o varios grupos R^{10} y

R¹⁰ significa OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-alquilo, -N(-alquil)-
 alquilo -NH-anilo -N(-alquil)-anilo -NHCO-alquilo -NHCO₂-alquilo -NHCO-
 anilo -N(-alquil)-CO-alquilo -N(-alquil)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo -NHSO₂-
 anilo -N(-alquil)-SO₂-alquilo -N(-alquil)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo -SO₂-alquilo
 5 -SO₂-anilo, -CONH-alquilo -CONH-anilo, -CON(-alquil)-alquilo -CON(-alquil)-
 anilo -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-anilo -SO₂N(-alquil)-alquilo -SO₂N(-alquil)-
 anilo -O-anilo -S-alquilo -S-anilo halógeno, alquilo C₁-C₁₀ -O(alquilo C₁-C₃) -
 -COOH -CONH₂ -CON(-alquil)-SO₂-alquilo -CONHS₂-alquilo -CONHOH
 10 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1,2 4-oxadiazol-3-ilo 2 5-dihidro-5-oxo-4H-1 2 4-tiadia-
 zol-3-ilo 2 5-dihidro-2-oxo-3H-1 2 4 5-oxatiadiazol-4-ilo 1-acetil-2-amino-
 propen-1-ilo tetrazolilo heterociclilo anilo o heteroanilo

y en los que X significa un átomo de oxígeno o un grupo -NR⁹ e

Y significa un átomo de oxígeno o azufre

R³ y R⁴ independientemente uno de otro significan en cada caso un grupo metilo o
 15 etilo o

R³ y R⁴ en común significan un puente de etileno

R⁵, R⁶ y R⁷, independientemente uno de otro, significan en cada caso un átomo de
 hidrógeno flúor o cloro o un grupo ciano metoxi metanosulfonilamino
 metanosulfonilo difluorometoxi trifluorometoxi difluorometilo o
 20 trifluorometilo y

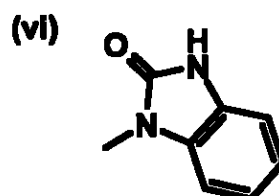
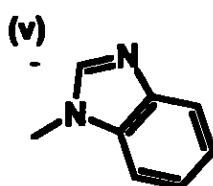
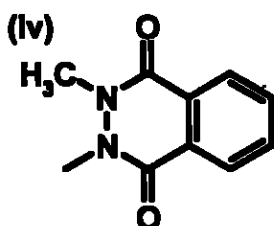
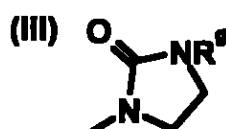
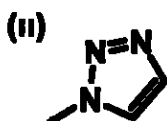
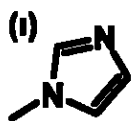
R⁹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo anilo eventualmente sustituido
 o un grupo heteroanilo eventualmente sustituido

sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus
 profármacos y sus sales

25 7 Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 en los que

R¹ significa un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de fluor, cloro
 bromo o yodo o con un grupo ciano o nitró,

R² significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales
 30 eventualmente sustituidos de las fórmulas generales (i)-(vi)



en donde R⁹ significa un grupo fenilo o piridilo eventualmente sustituido con un átomo de fluor o con un grupo amino nitro hidroxilo o metoxi

y en donde los grupos (i) a (vi) antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos grupos R¹⁰ y

R¹⁰ significa OH NO₂ CN -OCHF₂ -OCF₃ -NH₂ -NH-alquilo -N(-alquil)-alquilo -NH-anilo -N(-alquil)-anilo -NHCO-alquilo -NHCO₂-alquilo -NHCO-anilo -N(-alquil)-CO-alquilo -N(-alquil)-CO-anilo -NHSO₂-alquilo -NHSO₂-anilo -N(-alquil)-SO₂-alquilo, -N(-alquil)-SO₂-anilo -CO₂-alquilo, -SO₂-alquilo -SO₂-anilo -CONH-alquilo -CONH-anilo -CON(-alquil)-alquilo -CON(-alquil)-anilo -SO₂NH-alquilo -SO₂NH-anilo -SO₂N(-alquil)-alquilo -SO₂N(-alquil)-anilo -O-anilo -S-alquilo -S-anilo halógeno alquilo C₁-C₁₀ -O-(alquilo C₁-C₃) -COOH -CONH₂ -CON(-alquil)-SO₂-alquilo -CONHSO₂-alquilo -CONH₂OH 2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ilo 2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-tiadiazol-3-ilo 2,5-dihidro-2-oxo-3H-1,2,4,5-oxatiazol-4-ilo 1-acetil-2-amino-propen-1-ilo tetrazolilo heterociclilo anilo o heteroanilo

R³ y R⁴ independientemente uno de otro significan un grupo metilo o etilo o

R³ y R⁴ en común significan un puente de etileno y

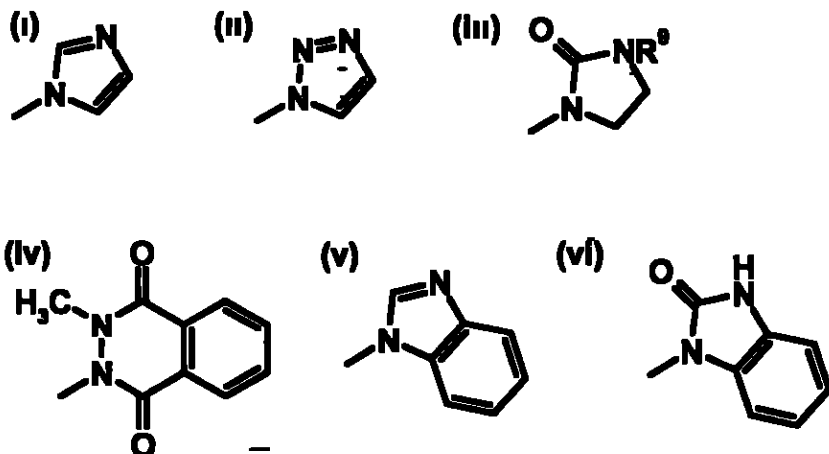
R⁵ R⁶ y R⁷ independientemente uno de otro significan en cada caso un átomo de hidrógeno flúor o cloro o un grupo ciano metoxi metanosulfonilamino metanosulfonilo difluorometoxi trifluorometoxi difluorometilo o trifluorometilo

sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales

8 Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 7 en los que

R^1 significa un grupo fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor cloro bromo o yodo, o con un grupo ciano o nitró

R^2 significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales de las fórmulas (i)-(vi)



5

en donde R^9 significa un grupo fenilo o piridilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor o con un grupo amino nitró hidroxí o metoxi

y en donde los grupos (i) a (vi) antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos grupos R^{10} y

10

R^{10} significa OH $-NO_2$ $-CN$ $-NH_2$, $-I$ $-N(CH_3)_2$ $-NHCO_2CH_3$ $-NHCO_2CH_3$ alquilo C_1-C_3 $-SO_2N(CH_3)_2$ $-CO_2H$ benciloxycarbonilo etoxycarbonilo metoxycarbonilo $-CONHOH$, tetrazol-5-ilo piridinilo metoxi-piridinilo, fenilo, tiofenilo 5-metil-tiofen-2-ilo 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo ó 1-acetil-2-amino-propenilo eventualmente sustituido con hidroxí flúor metoxí amino nitró dimetilamino metilcarbonilamino metilsulfonilamino dimetilamino-sulfonilamino carboxí etoxycarbonilo benciloxycarbonilo hidroxiaminocarbonilo o tetrazol-5-ilo

15

R^3 y R^4 significan en cada caso un grupo metilo o etilo

o

20

R^3 y R^4 en comun significan un puente de etileno y

R^5 R^6 y R^7 significan en cada caso un átomo de hidrógeno

sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales

3

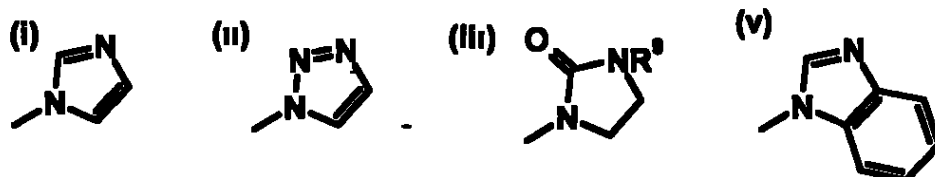
25

9 Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 8 en los que

R^1 significa un grupo fenilo

171
171

R^2 significa un radical elegido del grupo consistente en los radicales de las fórmulas (i)-(iii) o (v)



5

en donde R^9 significa un grupo fenilo o pindilo, eventualmente sustituido con un átomo de fluor o con un grupo amino nitro, hidroxil o metoxi y en donde los grupos (i) a (iii) y (v) antes recogidos pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo R^{10} y

10

R^{10} significa un átomo de yodo o un grupo nitro amino, metilo carboxi metoxycarbonilo etoxycarbonilo pindin-4-ilo pindin-2-ilo 6-metoxi-pindin-3-ilo tofen-2-ilo 5-metil-tofen-2-ilo 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo 1-acetil-2-amino-propen-1-ilo o un grupo fenilo en donde el grupo fenilo puede estar sustituido con un átomo de fluor o con un grupo hidroxil metoxil nitro amino dimetilamino metilcarbonilamino metilsulfonilamino dimetilamino-sulfonilamino carboxi etoxycarbonilo benciloxycarbonilo hidroxiaminocarbonilo o tetrazol-5-ilo

15

R^3 y R^4 significan en cada caso un grupo metilo y

R^5 , R^6 y R^7 significan en cada caso un átomo de hidrógeno

20

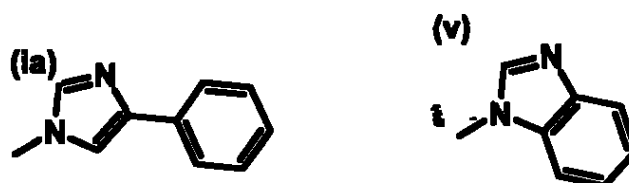
sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales

10 Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 9, en los que

R^1 significa un grupo fenilo,

25

R^2 significa un radical de las fórmulas (i) o (v)



en donde el grupo (i) antes reseñado puede estar sustituido en la parte de fenilo con un átomo de fluor o con un grupo hidroxí metoxí nitro amino dimetilamino metilcarbonilamino metilsulfonilamino dimetilamino-sulfonilamino carboxí etoxycarbonilo benciloxycarbonilo

5 hidroxiaminocarbonilo o tetrazol-5-ilo, y

en donde el grupo (v) antes reseñado puede estar sustituido en la parte de bencilo con un grupo nitro amino carboxí o alquiloxy C₁₋₂-carbonilo

R³ y R⁴ significan en cada caso un grupo metilo y

R⁵ R⁶ y R⁷ significan en cada caso un átomo de hidrógeno

10 sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales

11 Los siguientes compuestos según la reivindicación 1

15 N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(3-metil-1 4-dioxo-3 4-dihidro-1H-ftalazin-2-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

20

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(2-oxo-3-fenil-imidazolidin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-fenil)-bencenosulfonamida

25

N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[4-(4-nitro-fenil)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{3-[3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

30

N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metoxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

3

N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-hidroxi-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{3-[4-(4-amino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

5 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metanosulfonilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-(3-{1-hidroxi-2-{3-[4-yodo-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil)-bencenosulfonamida

10 Éster metílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico

N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-N N-dimetil-sulfonilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

15 N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(2-oxo-3-pindin-2-il-imidazolidin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil)-bencenosulfonamida

20 Ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-carboxílico

N-(3-{2-[1 1-dimetil-3-(4-pindin-4-il-imidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil)-bencenosulfonamida

25 Éster bencílico de ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico

Ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-benzoico

30 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-acetamida

5 N-[3-(2-{3-[4-(3 5-dimetil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(6-metoxi-pindin-3-il)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

10 N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[4-(5-metil-tiofen-2-il)-imidazol-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{3-[4-(4-fluoro-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

15 N-(3-{2-{1 1-dimetil-3-(5-nitro-benzoimidazol-1-il)-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil)-bencenosulfonamida

20 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[4-(4-metoxi-fenil)-[1 2 3]triazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-(3-{2-{1 1-dimetil-3-(4-tiofen-2-il-imidazol-1-il)-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil)-bencenosulfonamida

25 N-[3-(2-{3-[4-(4-dimetilamino-fenil)-imidazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

Éster etílico de ácido 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil]-1H-imidazol-4-il)-benzoico

30 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{1 1-dimetil-3-[3-(4-nitro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

5 N-[3-(1-hidroxi-2-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-[1 2 4]triazol-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-[3-(2-{3-[3-(4-amino-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1 1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

10 N-[3-(2-{3-[4-(1-acetil-2-amino-propenil)-imidazol-1-il]-1,1-dimetil-propilamino}-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

N-(3-{2-[3-(5-amino-benzoimidazol-1-il)-1 1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil)-fenil)-bencenosulfonamida

15 Ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

20 Éster etílico de ácido 1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

N-[3-[2-(1 1-dimetil-3-[4-[4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-imidazol-1-il]-propilamino)-1-hidroxi-etil)-fenil]-bencenosulfonamida

25 4-(1-{3-[2-(3-bencenosulfonilamino-fenil)-2-hidroxi-etilamino]-3-metil-butil}-1H-imidazol-4-il)-N-hidroxi-benzamida

así como sus enantiómeros y sales

30 12 Compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 11 caracterizado porque se trata del enantiómero (R)

13 Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 12

14 Compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 13 para uso como medicamentos

15 Compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a
5 13 para uso como medicamentos con efecto agonístico beta-3 selectivo

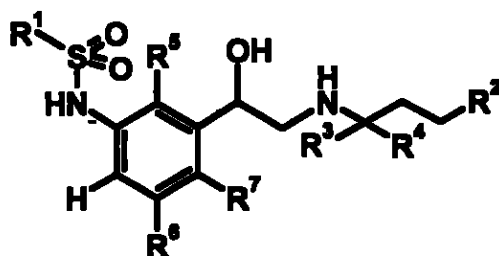
16 Uso de un compuesto de la fórmula general (I) según una de las -
reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento
y/o la prevención de enfermedades que están relacionadas con la estimulación de
10 receptores beta-3

17 Método para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que están
relacionadas con la estimulación de receptores beta-3 caracterizado porque se
administra a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I según
15 una de las reivindicaciones 1 a 13

18 Composición farmacéutica que como sustancia activa contiene uno o más
compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 13
eventualmente en combinación con coadyuvantes y/o sustancias de soporte
20 habituales

19 Composición farmacéutica que como sustancia activa contiene uno o varios
compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 13 o sus
sales fisiológicamente compatibles y una o varias sustancias activas elegidas del
25 grupo consistente en antidiabéticos inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1
sustancias que determinan una producción desregulada de glucosa en el hígado
reductores de lípidos inhibidores de la resorción de colesterol compuestos que
aumentan las HDL principios activos para el tratamiento de la obesidad y
moduladores o estimulantes del sistema adrenérgico a través de receptores alfa 1 y
30 alfa 2 así como beta 1 beta 2 y beta 3

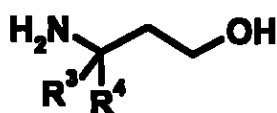
20 Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I)



en la que

R^1 a R^7 pueden presentar el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 11
caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)

5

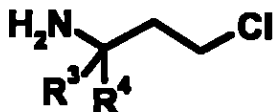


(II)

en la que

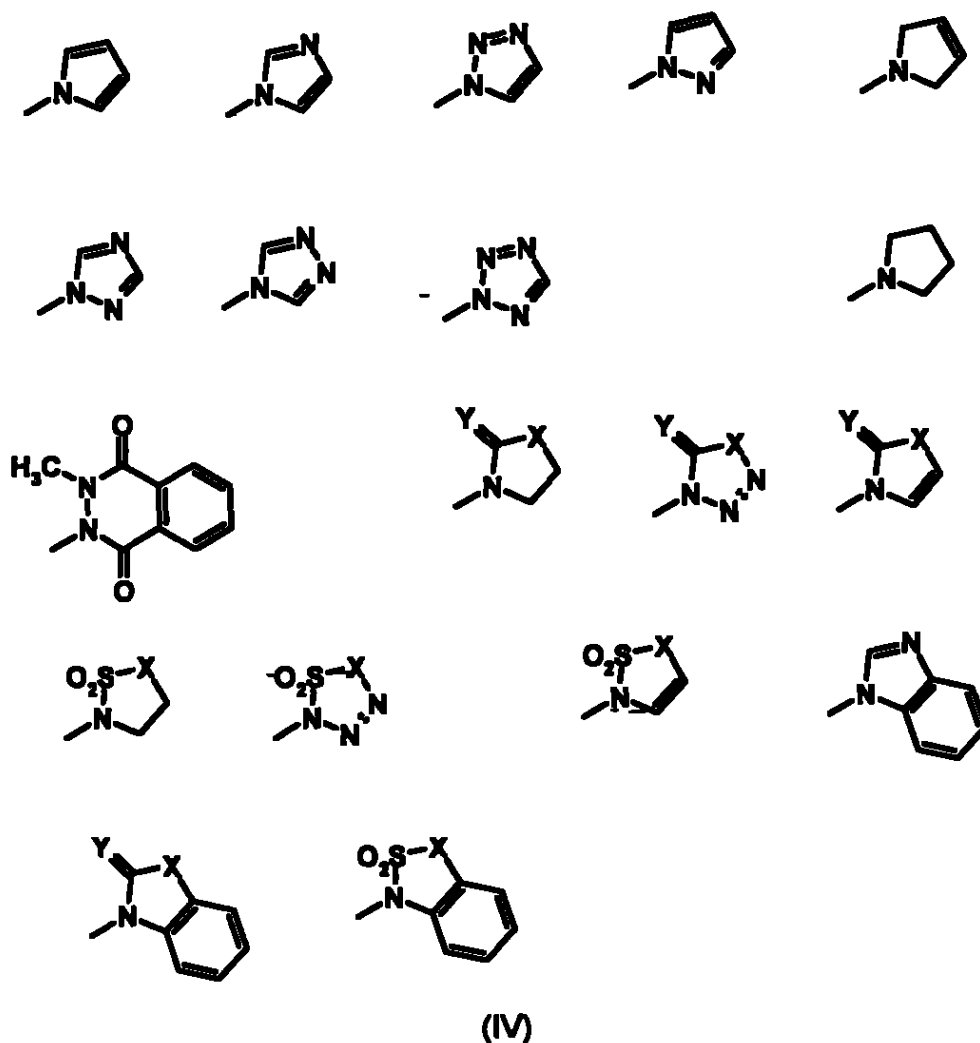
R^3 y R^4 pueden presentar el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 11

10 se transforma mediante un agente de cloración en un compuesto de la fórmula (III)

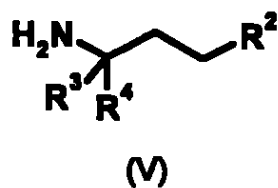


(III)

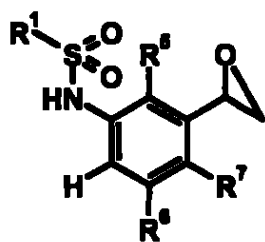
el compuesto de la fórmula (III) provisto eventualmente de un grupo protector
amino se hace reaccionar con un compuesto eventualmente sustituido elegido del
15 grupo consistente en las siguientes fórmulas (IV), que pueden estar sustituidas una
vez o varias veces con R^{10}



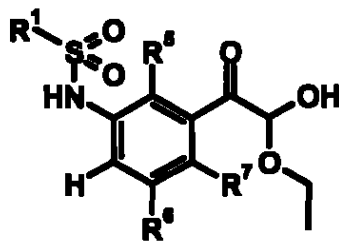
en los que X Y Z R⁰ y R¹⁰ pueden presentar los significados antes mencionados
5 y el producto de la fórmula (V)



10 en donde R^2 , R^3 y R^4 pueden presentar el significado indicado en las
revindicaciones 1 a 11
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general (VIa) o (VIb)



(VIa)



(VIb)

en donde R^1 , R^5 , R^6 y R^7 presentan el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 11
y a continuación se lleva a cabo una separación de los enantiómeros

10

15

20

25

30

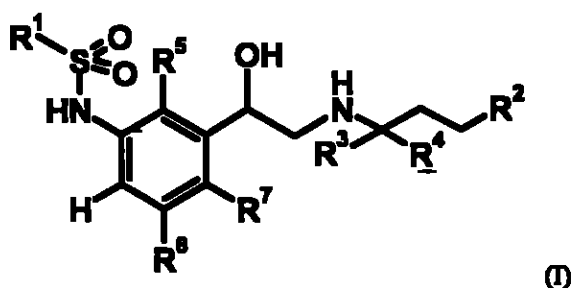
Resumen

NUEVOS BETA-AGONISTAS, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

5

La presente invención se refiere a nuevos beta-agonistas de la fórmula general (I)

10



15

en donde los radicales R¹ a R⁷ tienen los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva a sus tautómeros sus enantiómeros sus diastereoisómeros sus mezclas sus profármacos y sus sales en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, a un procedimiento para la preparación de estos compuestos así como a su uso como medicamentos

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004385

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/54 A61K31/417 A61K31/4166 A61K31/4178 A61K31/4184
A61K31/4192 A61K31/4196 A61K31/502 C07D233/68 C07D233/36
C07D233/90 C07D235/06 C07D237/32 C07D249/06 C07D249/08

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 277 736 A (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA, ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) 22 January 2003 (2003-01-22) page 29 - page 30, claim 1 page 29 line 28 - line 30	1 2 4,5, 12-19
P,X	EP 1 447 400 A (ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) 18 August 2004 (2004-08-18) page 34 - page 35, claim 1 page 34, line 24 - line 28	1,2,4,5, 12-19
X	EP 0 659 737 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 28 June 1995 (1995-06-28) page 139, claim 1 page 3, line 37 - line 38	1,2,4,5, 12-19
-/-		

☒ 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.

A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2005

Date of mailing of the international search report

15/09/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Palenstein 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 apo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200209 Derwent Publications Ltd, London, GB, Class B02, AN 2002-066510 XP002343298 - & WO 01/83452 A1 (ASAHI KASEI KOGYO KK) 8 November 2001 (2001-11-08) abstract	1,2,4,5, 12-19
X	WO 01/62705 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO, LTD, TANIGUCHI, KIYOSHI, KAYAKIRI, HIROSH) 30 August 2001 (2001-08-30) page 60 - page 61, claim 1 page 1, line 17 - page 2, line 8	1,2,5, 12-19
P,A	WO 2004/039784 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG, TRIESELNANN, THOMAS, HAMILT) 13 May 2004 (2004-05-13) the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2005/004385

103

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☒ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely

Although claim 17 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

- 2 ☒ Claims Nos.
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically

see supplemental sheet PCT/ISA/210

- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210Continuation of Box II.1

Although claim 17 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

Continuation of Box II.2

Claims 1 to 10 relate to, *inter alia*, "prodrugs" and "double prodrugs" (see claim 1). The terms "prodrugs" and "double prodrugs" are considered unclear (PCT Article 6) because they do not provide (sufficiently clear) information about the structures of the chemical compounds to which they refer. It is therefore not possible to determine whether similar chemical compounds are already known in the prior art. This lack of clarity is such that it is not possible to carry out a full and meaningful search. Consequently the search did not include "prodrugs" or "double prodrugs".

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66 1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority, the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO, an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1277736	A	22-01-2003	AU 5257401 A	12-11-2001
			CA 2407538 A1	25-10-2002
			EP 1277736 A1	22-01-2003
			US 2003191174 A1	09-10-2003
			CN 1430603 A	16-07-2003
			WO 0183451 A1	08-11-2001
			US 2004127546 A1	01-07-2004
EP 1447400	A	18-08-2004	CA 2464367 A1	01-05-2003
			EP 1447400 A1	18-08-2004
			US 2005020602 A1	27-01-2005
			CN 1606544 A	13-04-2005
			WO 03035620 A1	01-05-2003
EP 0659737	A	28-06-1995	AT 235463 T	15-04-2003
			AU 688417 B2	12-03-1998
			AU 8163594 A	29-06-1995
			CA 2138675 A1	22-06-1995
			CN 1109050 A	27-09-1995
			CZ 9403260 A3	17-07-1996
			DE 69432341 D1	30-04-2003
			DE 69432341 T2	04-03-2004
			EP 0659737 A2	28-06-1995
			ES 2194857 T3	01-12-2003
			FI 946003 A	22-06-1995
			HU 72302 A2	29-04-1996
			JP 7206806 A	08-08-1995
			NO 944969 A	22-06-1995
			NZ 270237 A	22-09-1997
			PL 306452 A1	26-06-1995
			SG 50477 A1	20-07-1998
			TW 424082 B	01-03-2001
			US 5776983 A	07-07-1998
			ZA 9410213 A	21-06-1996
WO 0183452	A1	08-11-2001	AU 5257501 A	12-11-2001
WO 0162705	A	30-08-2001	EP 1292564 A2	19-03-2003
			WO 0162705 A2	30-08-2001
			JP 2003525882 T	02-09-2003
			US 2003073846 A1	17-04-2003
WO 2004039784	A	13-05-2004	DE 10251170 A1	13-05-2004
			AU 2003278157 A1	25-05-2004
			CA 2504213 A1	13-05-2004
			WO 2004039784 A1	13-05-2004
			EP 1558583 A1	03-08-2005
			US 2004127733 A1	01-07-2004



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Sede: Av. de la Independencia 100

Expediente No		No de Unidades	No de Folios
Item			
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	
10	OTROS		

Observaciones: *Acto Final*

188
187

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-110284 -00000-0000
Fee. 2006-10-30 17 17.43 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE IYII
Evs. 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios. 188

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NI : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 - 80,367
FECHA OCTUBRE 8 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CLENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Jr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 001.0-6	49368283	18 10 2006	44,210,000

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
5000*-01 01	SOL C TUBES	TRANITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Cdo 09255-841-057-4

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

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 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 y 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma/Responsable

Fecha 30 de Oct 2006

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 189
190

2020
Bogotá D C

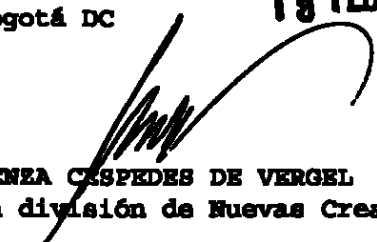
Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

REFERENCIA	Radicación No	6 110284
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004385
	Fecha inicio fase nacional	30/11/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	2601
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

15 FEB 2007


ALIX CARMENZA CASPEIDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo