

87

Organización y
Digitalización CSA Ltda.

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCTDelegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas CreacionesSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION**PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL****09-107074**

21. EXPEDIENTE:

54. TÍTULO: DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINAZARBAZAMIDA COMO
INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 233/78, A61K 31/41,
A61P 3/00

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO: 174, Avenue de France, 75013 Paris, FRANCIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LECHE

30 SET. 2009

22. BOGOTA, D.C.,

C-6-11-7004
P.N. 09-11-7004

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107074-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 15:00:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 2 PATENTES Eva 1 REGISTRO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107074-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 15:00:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEYII Eva 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD
PCT
ENTRADA EN FASE NAC**

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I

☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris
FRANCIA

Nacionalidad o Domicilio: París - FRANCIA

Lugar de Constitución: FRANCIA

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 2.930.616 TPA 2.698

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO No. 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/002231

Fecha 20/03/2008

Publicación Internacional No. WO 2008/122352 A1

Fecha 16/10/2008

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINACABOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS
Y FOSFOLIPASAS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 233/78, A61K 31/41, A61P 3/00

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

EP

05/04/2007

07007161,8

⑨

Comprobantes de pago Nos.

09-67,737

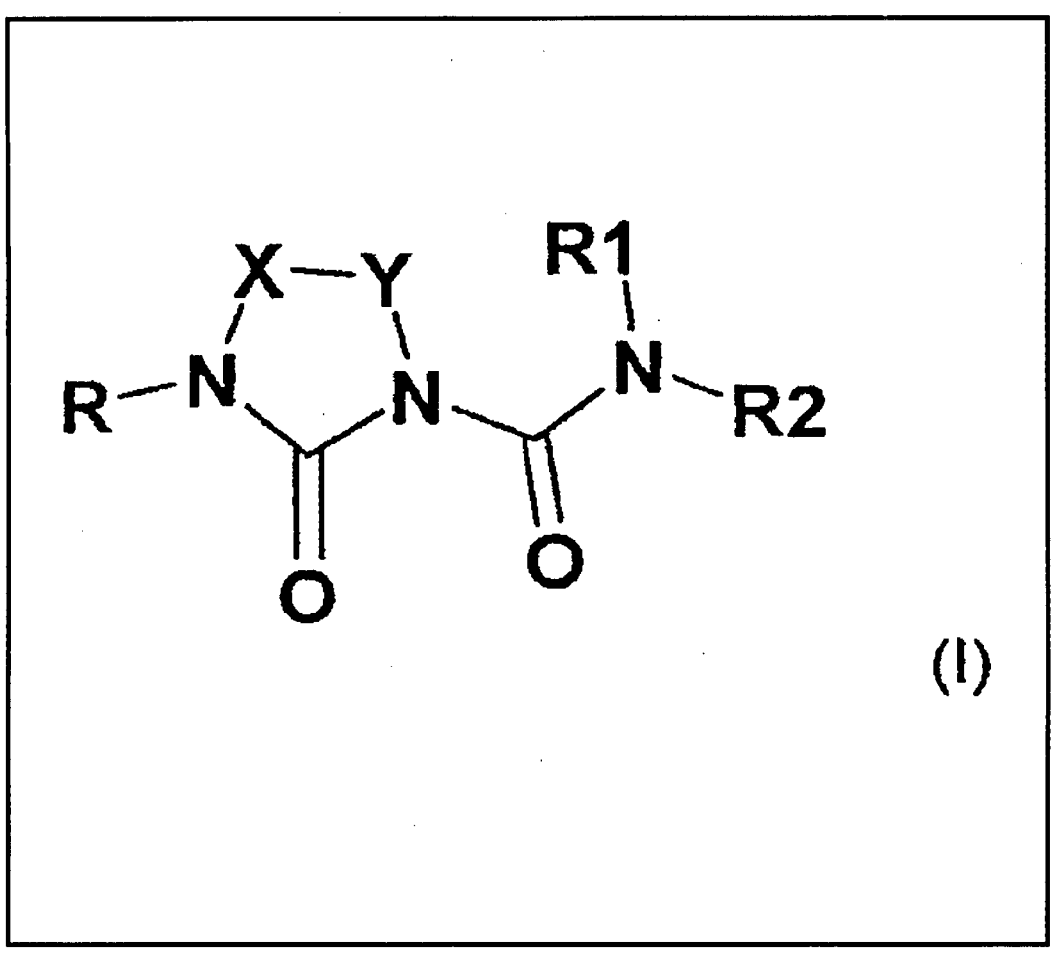
Fecha Septiembre 10 de 2009

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

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Forma PCT/IB/304

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO KEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

30 SET. 2009

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **GERHARD ZOLLER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **STEFAN PETRY**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **GÜNTER MÜLLER**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
4. **NORBERT TENNAGELS**
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 67,737
FECHA : SEPTIEMBRE 10 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107074-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 15:00:08 Dep. 2020 NUECREACION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-107074-00000-0000

Fecha: 2009-09-30 15:00:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

***** CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105820153	10/09/2009	6,544,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

The undersigned SANOFI AVENTIS... , acting on behalf of and representing of ... , domiciled in 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, hereby

appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia , as our true and legal attorney with the necessary powers:

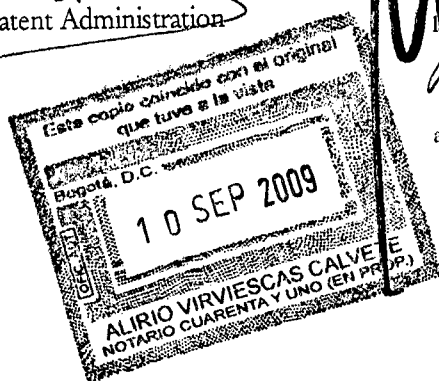
- 1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, ~~utility models, industrial designs and models, commercial~~ ~~ensigns and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names~~ as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name;
- 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind;
- 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

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

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

Signed in Paris on this 14 day of December of 2006.

MERLIER
MERLIER Josiane, Director Patent Administration



**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA**

Yo (nosotros)

propio y representación de,
con domicilio en

, obrando en nombre

nombro(amos) a

LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

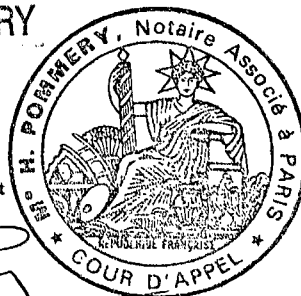
- 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre;
- 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases;
- 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

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

Firmado en Paris el de de

Le soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de *Josiane MERLIER*
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Maitre POMPERY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS
6. le 20/12/06
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

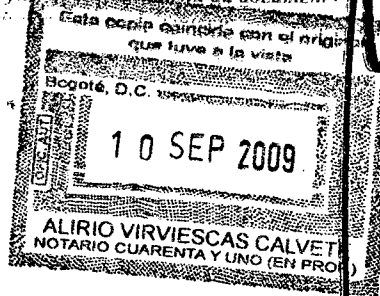
8. sous n° 174190

9. Sceau :

Mme TEPLIER

10. Signature :

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est exact.



CERTIFICATION

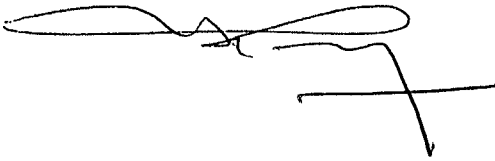
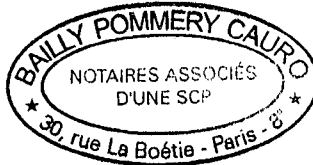
COMPANIES

The undersigned Hervé POMMERY certifies: that the preceding signature(s) reading José MERUÉS (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Director of Patent Administration; that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in _____ in accordance with the Laws of FRANCE. All the foregoing facts are known to me, due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in PARIS on this 19th day of February 2007.

Hervé POMMERY

NOTAIRE

CERTIFICACIÓN

SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

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

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. Hervé POMMERY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de son étude

Attesté

5. à PARIS

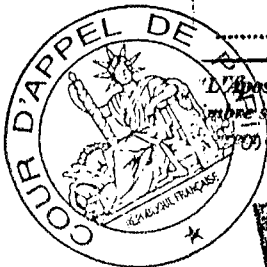
6. le 22/02/2007

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de PARIS

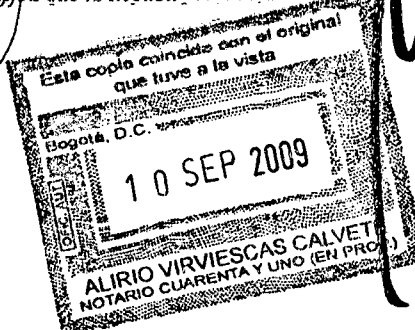
8. sous n° 17350

9. Sceau :

10. Signature :



L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou du timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est conforme à la loi ou que la République française reconnaît le contenu.



EDGAR HERMES PAIXÃO PARDO

Traductor oficial - Traducteur assermenté

Español - Français
Français - Espagnol

Traducción oficial, parcial, de un documento que me fue presentado en lengua francesa, trabajo realizado en función de mi cargo de traductor oficial de esta ciudad de Santafé de Bogotá.

Contenido del documento:

PODER de SANOFI AVENTIS, 174, Avenue de France, 75013 París, Francia, para Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

Firma ilegible, Josiane Merlier.

El suscrito, Hervé Pommery, notario en París, autentico la firma de Josiane Merlier. Esta autenticación no implica aceptación del contenido del documento. Firma ilegible y sello de la notaría. París, 19 de febrero de 2007.

Apostillas. (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961).

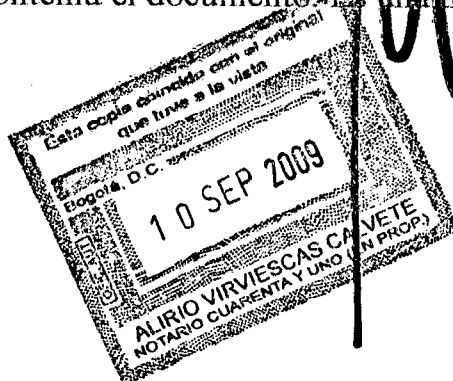
1. República Francesa. El presente documento público. 2. Fue firmado por el señor Pommery. 3. Actuando en calidad de notario. 4. Lleva el sello de la notaría.

CERTIFICADO:

5. En París, 6. El 20 de diciembre de 2006 y el 22 de febrero de 2007. 7. Por el Procurador General de la Corte de Apelaciones de París, 8. bajo los números 174190 y 173350. 9. Sello de la Corte. 10. Firma ilegible.

La apostille confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o estampilla que está sobre el documento. No significa que el contenido del documento es correcto o que la República Francesa apruebe su contenido.

Era todo cuanto contenía el documento. Es una traducción fiel y parcial.



Edgar Hermes Paixão Pardo
Francés - Español
Lic. 1706 Minjusticia

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2008 (16.10.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/122352 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 233/78 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/002231

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. März 2008 (20.03.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07007161.8 5. April 2007 (05.04.2007) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). PETRY, Stefan [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). MÜLLER, Günter [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). TENNAGELS, Norbert [DE/DE]; c/o

(74) Anwalt: FISCHER, Hans, Jürgen; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

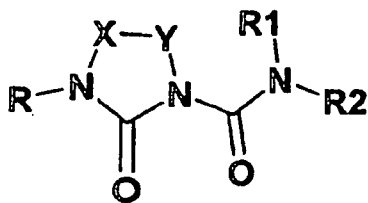
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: IMIDAZOLIDINE CARBOXAMIDE DERIVATIVES AS LIPASE AND PHOSPHOLIPASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: IMIDAZOLIDIN-CARBONSÄUREAMID-DERIVATE ALS INHIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to imidazolidine carboxamide derivatives of general formula (I) having the meanings indicated in the description, the pharmaceutically usable salts thereof, and the use thereof as medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazolidine-carbonsäureamid-derivate der allgemeinen Formel (I) mit den in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als

Arzneistoffe.

WO 2008/122352 A1

Beschreibung

Imidazolidin-carbonsäureamid-derivate als Inhibitoren von Lipasen und Phospholipasen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazolidin-carbonsäureamid-derivate der allgemeinen Formel I, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

10

Es sind bereits neben den in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Imidazolidin-carbonsäureamid-derivaten strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben, zum Beispiel von Pirkle et al. in Chirality 4, 302-307 (1992), Phenylaminocarbonyl-hydantoine in der JP 11147878 als Fungizide. Strukturähnliche Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung sind in der J. Med. Chem. 1995, 38, 923-933 als NK₁-Rezeptor Antagonisten beschrieben.

15

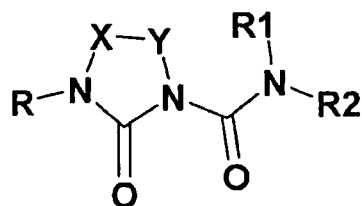
20

Verbindungen mit hemmender Wirkung auf die endotheliale Lipase sind im Stand der Technik beispielsweise in der WO2004/094394, WO2004/094393, WO2004/093872 oder der WO2006/111321 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von alternativen Verbindungen, die eine Hemmung der endothelialen Lipase bewirken.

25

Gegenstand der Erfindung sind Imidazolidin-carbonsäureamid-derivate der allgemeinen Formel I



30

(I)

X, Y gleich oder verschieden $-C(R3)(R4)-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, wobei mindestens ein X oder Y für $-(C=O)-$ oder $-(C=S)-$ steht; aber nicht beide gleichzeitig für $-(C=O)-$ oder $-(C=S)-$ stehen können; oder X und Y zusammen für $C(R3)=C(R3)$ stehen;

R Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_5) -Haloalkyl, $(CR_5R_6)_m-O(R_7)$, (C_1-C_3) -Alkyloxy- (C_1-C_3) -Alkylen, Aryl, Heterocyclus, (C_1-C_4) -Alkylen-Aryl, (C_1-C_4) -Alkylen-Heteroaryl, (C_1-C_4) -Alkylen- (C_5-C_{12}) -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclus oder Heteroaryl durch F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -Alkyl, O- (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_4) -Alkyl, S- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_4) -Haloalkyl, O- (C_2-C_4) -Haloalkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, O- (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, (C_0-C_8) -Alkylen-Aryl, O- (C_0-C_8) -Alkylen-Aryl, S-Aryl, (C_0-C_8) -Alkylen-Heteroaryl, $N(R_5)(R_6)$, SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , SF_5 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CON(R_5)(R_6)$, $N(R_5)CO(R_6)$, $N(R_5)SO_2(R_6)$, $CO(R_5)$, $(CR_5R_6)_m-O(R_7)$, O-CO- $N(R_5)(R_6)$, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-O- (C_1-C_6) -Alkyl, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-OH, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO- $N(R_5)(R_6)$ ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum durch

F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- (C_1-C_6) -Alkyl, O- (C_1-C_4) -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkyl, S- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, O- (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_6) -Alkinyl, $N(R_8)(R_9)$, SO_2-CH_3 , SF_5 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CON(R_8)(R_9)$, $N(R_8)CO(R_9)$, $N(R_8)SO_2(R_9)$, $CO(R_8)$, $(CR_8R_9)_m-O(R_{10})$, O-CO- $N(R_8)(R_9)$, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-O- (C_1-C_6) -Alkyl, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-OH, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO- $N(R_8)(R_9)$ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

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

R5, R6, R7, R8, R9, R10

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

5

oder -(C=O)-NR_{1a}R_{2a};

oder -(C=O)-O-R_{1b};

oder

10 R und X für X = -C(R₃)(R₄)- bilden ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₁₁-, -CR₁₁R₁₂-, -(C=R₁₁)-, 15 =C(R₁₁)-, -NR₁₁-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

R₁₁, R₁₂ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, (C₃-C₁₂)-

20

Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl;

wobei Aryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, N(R₁₃)(R₁₄), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₁₃)(R₁₄), N(R₁₃)CO(R₁₄), N(R₁₃)SO₂(R₁₄), CO(R₁₃), (CR₁₃R₁₄)_n-O(R₁₅), O-CO-N(R₁₃)(R₁₄), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₁₃)(R₁₄) substituiert sein kann;

25

30

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

R13, R14, R15 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

R1, R1a, R1b gleich oder verschieden (C₅-C₁₆)-Alkyl, CH₂-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylen-Heteroaryl, CH₂-(C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R16)(R17), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R16)(R17), N(R16)CO(R17), N(R16)SO₂(R17), CO(R16), (CR16R17)_o-O(R18), O-CO-N(R16)(R17), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R16)(R17) ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum durch

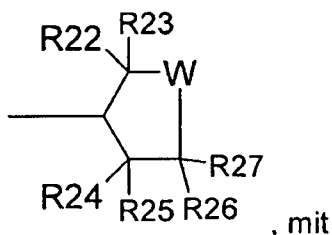
F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, N(R19)(R20), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R19)(R20), N(R19)CO(R20), N(R19)SO₂(R20), CO(R19), (CR19R20)_o-O(R21), O-CO-N(R19)(R20), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R19)(R20) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

o, o' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest der Formel Ia



5

W -C(R28)(R29)-, -C(R28)(R29)-C(R28a)(R29a)-, -C(R28)(R29)-O-;

R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R28a, R29a

10

gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R30)(R31), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R30)(R31), N(R30)CO(R31), N(R30)SO₂(R31), CO(R30), (CR30R31)_p-O(R32), O-CO-N(R30)(R31), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R30)(R31);

15

20

p

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

R30, R31, R32 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

25

R22 und R28 oder R23 und R29 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes

oder aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR³³-, -CR³³R³⁴-, =C(R³³)- substituiert sein können;

oder

5 R24 und R26, oder R25 und R27 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder ein aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR33-, -CR33R34-, =(C-R33)- substituiert sein können;

10 R33, R34 gleich oder verschieden, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-
(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl,
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-
Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-
Alkynyl, N(R35)(R36), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
15 CON(R35)(R36), N(R35)CO(R36), N(R35)SO₂(R36), CO(R35),
(CR35R36)_q-O(R37), O-CO-N(R35)(R36), O-CO-(C₁-C₆)-
Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-
CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R35)(R36);

20 q 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R35, R36, R37 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, R2a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

R3, R4 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze;

30

mit der Maßgabe, dass wenn $X = CH_2$, $Y = CO$, $R = Methyl$, $R_2 = H$, R_1 nicht Pentyl, CH_2 -phenyl, $-CH_2$ -(2-Cl-phenyl), Cyclohexyl, $-(2-Methyl-Cyclohexyl)$ bedeutet.

- 5 Eine bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I, worin Wasserstoff ist.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

10

X $-(C=O)-$ und
Y $-C(R_3)(R_4)-$;
bedeutet.

15

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin

Y $-(C=O)-$ und
X $-C(R_3)(R_4)-$;
bedeutet.

20

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I worin

25

Y $-(C=O)-$ und
X $-C(R_3)(R_4)-$;
oder

X $-(C=O)-$ und
Y $-C(R_3)(R_4)-$;

30

- R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (CR₅R₆)_m-O(R₇), Phenyl, Heterocyclus, (C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl, Phenyl, Heterocyclus oder Heteroaryl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R₅)(R₆), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₅)(R₆), N(R₅)CO(R₆), N(R₅)SO₂(R₆), CO(R₅), (CR₅R₆)_m-O(R₇), O-CO-N(R₅)(R₆), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₅)(R₆) ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum durch
- 15 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R₈)(R₉), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₈)(R₉), N(R₈)CO(R₉), N(R₈)SO₂(R₉), CO(R₈), (CR₈R₉)_m-O(R₁₀), O-CO-N(R₈)(R₉), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₈)(R₉) ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- 20
- 25 m, m', m'' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;
- 30 oder -(C=O)-NR_{1a}R_{2a};
oder -(C=O)-O-R_{1b};

oder

R und X für $X = -C(R3)(R4)-$ bilden ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe $-CHR11-$, $-CR11R12-$, $-(C=R11)-$, $-NR11-$, $-C(=O)-$, $-O-$, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe $-O-$ nicht benachbart sein dürfen;

10 R11, R12 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Phenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_1-C_4) -Alkylen-Phenyl, (C_1-C_3) -Alkylen- (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl; wobei Phenyl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $O-(C_1-C_4)$ -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkyl, S- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_4) -Haloalkyl, $O-(C_2-C_4)$ -Haloalkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, $N(R13)(R14)$, SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , SF_5 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CON(R13)(R14)$, $N(R13)CO(R14)$, $N(R13)SO_2(R14)$, $CO(R13)$, $(CR13R14)_n-O(R15)$, $O-CO-N(R13)(R14)$, $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-OH$, $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-N(R13)(R14)$ substituiert sein kann;

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

R13, R14, R15 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl;

25 R1, R1a, R1b gleich oder verschieden (C_5-C_{12}) -Alkyl, $-CH_2$ -Phenyl, (C_1-C_2) -Alkylen-Heteroaryl, $-CH_2-(C_5-C_{12})$ -Cycloalkyl, (C_5-C_6) -Cycloalkyl, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $O-(C_1-C_4)$ -Alkoxy- (C_1-C_4) -alkyl, S- (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_4) -Haloalkyl, $O-(C_2-C_4)$ -Haloalkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $O-(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_0-C_8) -Alkylen-

Phenyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Phenyl, S-Phenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R16)(R17), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R16)(R17), N(R16)CO(R17), N(R16)SO₂(R17), CO(R16), (CR16R17)_o-O(R18), O-CO-N(R16)(R17), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R16)(R17) ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder Heteroaryl wiederum durch

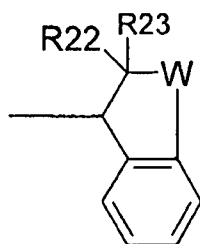
F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R19)(R20), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R19)(R20), N(R19)CO(R20), N(R19)SO₂(R20), CO(R19), (CR19R20)_o-O(R21), O-CO-N(R19)(R20), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R19)(R20) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

o, o' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest der Formel Ib



, bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

- Y $-(C=O)-$ und
- 5 X $-C(R3)(R4)-$;
oder
X $-(C=O)-$ und
Y $-C(R3)(R4)-$;
- 10 R Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, $(CR_5R_6)_m-O(R_7)$, Phenyl, $-CH_2$ -Phenyl, wobei Phenyl durch F, Cl, Br, CF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, $O-(C_2-C_4)$ -Haloalkyl, $N(R_5)(R_6)$, SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CON(R_5)(R_6)$, $CO(R_5)$, $(CR_5R_6)_m-O(R_7)$ ein- oder zweifach substituiert sein kann,
- 15 m, m' 0, 1, 2, 3;
- R5, R6, R7
gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl;
- 20 oder
R und X für $X = -C(R3)(R4)-$ bilden ein monocyclisches, gesättigtes 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches teilweise ungesättigtes 9- bis 11 gliedriges Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe $-CHR_{11}-$, $-CR_{11}R_{12}-$, $-(C=R_{11})-$, $=C(R_{11})-$ ersetzt sein können;
- 25 R11, R12 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl;
- 30 R1 (C_5-C_8) -Alkyl, $-CH_2$ -Phenyl, (C_1-C_2) -Alkylen-Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Thiophen, Benzothiophen, Pyridin,

Pyrazol, $-\text{CH}_2-(\text{C}_5-\text{C}_7)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_5-\text{C}_6)\text{-Cycloalkyl}$, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_0-\text{C}_8)\text{-Alkylen-Phenyl}$, O- $(\text{C}_0-\text{C}_8)\text{-Alkylen-Phenyl}$, $(\text{C}_0-\text{C}_8)\text{-Alkylen-Heteroaryl}$, $\text{N}(\text{R}16)(\text{R}17)$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CON}(\text{R}16)(\text{R}17)$, $\text{CO}(\text{R}16)$, $(\text{CR}16\text{R}17)_o\text{-O}(\text{R}18)$ ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder Heteroaryl wiederum durch

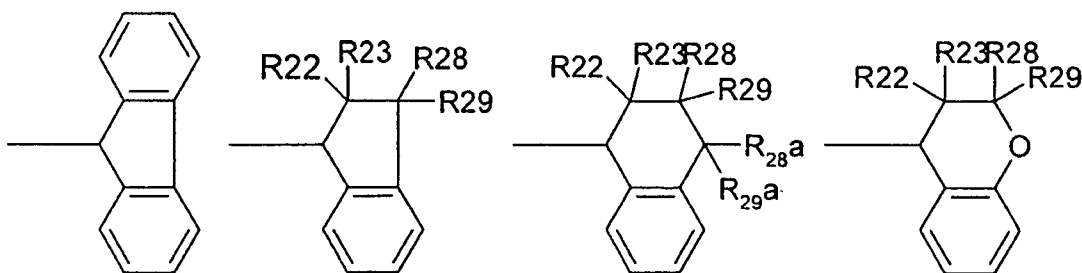
F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CON}(\text{R}19)(\text{R}20)$, $\text{CO}(\text{R}19)$, $(\text{CR}19\text{R}20)_o\text{-O}(\text{R}21)$ ein oder mehrfach substituiert sein kann;

o, o' 0, 1, 2, 3;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

gleich oder verschieden Wasserstoff, $(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{-Alkyl}$;

oder ein Rest aus der Gruppe



R22, R23, R28, R29, R28a, R29a gleich oder verschieden Wasserstoff, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-Alkyl}$, bevorzugt Wasserstoff und Methyl;

R2 Wasserstoff;

R3, R4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl;

bedeuten.

5

Weiterhin besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

Y $-(C=O)-$ und

X $-C(R3)(R4)-$;

10 oder

X $-(C=O)-$ und

Y $-C(R3)(R4)-$;

15 R Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, $(CR5R6)_m-O(R7)$, $-CH_2$ -Phenyl, wobei Phenyl durch F, Cl, Br, CF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, $O-(C_2-C_4)$ -Haloalkyl, $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CON(R5)(R6)$, $CO(R5)$, $(CR5R6)_m-O(R7)$ ein- oder zweifach substituiert sein kann,

m, m' 0, 1, 2, 3;

20

R5, R6, R7

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl;

oder

25

R und X für X = $-C(R3)(R4)-$ bilden ein monocyclisches, gesättigtes 6-gliedriges Ringsystem, an welches ein Benzolkern kondensiert sein kann, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atomgruppen aus der Reihe $-CHR11-$, $-CR11R12-$, $-(C=R11)-$, $=C(R11)-$ ersetzt sein können;

30

R11, R12 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl;

R1 (C₅-C₈)-Alkyl, -CH₂-Phenyl, (C₁-C₂)-Alkylen-Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Thiophen, Benzothiophen, -CH₂-Cyclohexyl, Cyclohexyl, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cyclohexyl durch F, Cl, OH, CF₃, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₁)-Alkylen-Phenyl, O-Phenyl, (C₀-C₁)-Alkylen-Heteroaryl, N(R16)(R17), COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R16)(R17), CO(R16), (CR16R17)_o-O(R18) ein- oder zweifach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder Heteroaryl wiederum durch

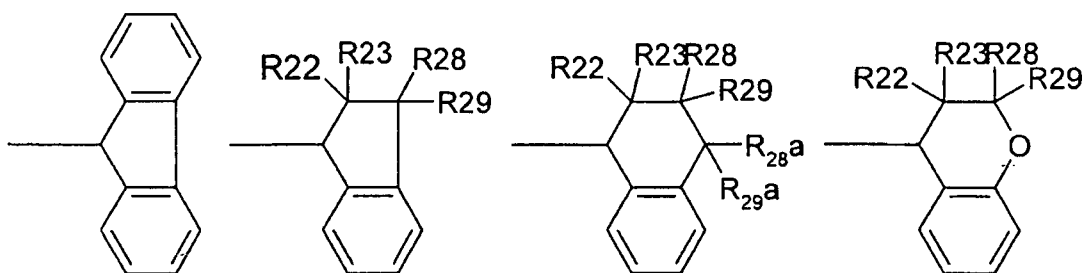
F, Cl, OH, CF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R19)(R20), CO(R19), (CR19R20)_o-O(R21) ein oder zweifach substituiert sein kann;

o, o' 0, 1, 2, 3;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest aus der Gruppe



R22, R23, R28, R29, R28a, R29a gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff und Methyl;

R2 Wasserstoff;

R3, R4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl;

bedeuten.

5

Insbesondere besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

10

Y $-(C=O)-$ und

X $-C(R3)(R4)-$;

oder

X $-(C=O)-$ und

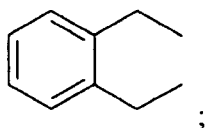
15 Y $-C(R3)(R4)-$;

R Wasserstoff, Methyl, n-Butyl, HO-CH₂-, Benzyl,

20

oder

R und X für X = $-C(-R3)(R4)-$ bilden -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- oder

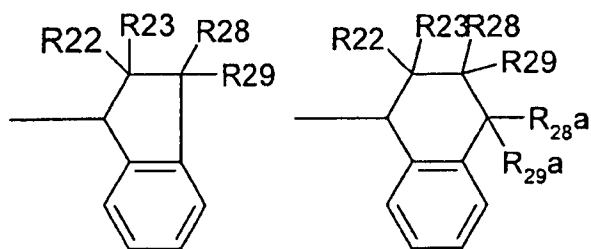


;

R1 Pentyl, Hexyl, Heptyl, Cyclohexyl, -CH₂-Cyclohexyl, -CH₂-Phenyl, -CH₂-Thiophen, -CH₂-CH₂-Thiophen, wobei Cyclohexyl, Phenyl oder Thiophen durch Methyl substituiert sein kann;

25

oder ein Rest aus der Gruppe



R22, R23, R28, R29, R28a, R29a Wasserstoff;

5 R2 Wasserstoff;

R3, R4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl;

bedeuten.

10

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

15

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

20

Die Alkyl- oder Alkylenreste in den Substituenten R, R1 bis R37 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders für Fluor oder Chlor.

Haloalkyl ist ein durch Halogen ein, mehrfach oder vollständig substituiertes Alkyl.

25

Bevorzugte Halogene sind Fluor und Chlor.

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

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

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

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

N(Heterocyclus)-CO-NH-Aryl, N(Aryl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N(Aryl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Heterocyclus)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N(Aryl)-CO-N(Aryl)₂, N(Heterocyclus)-CO-N(Aryl)₂, Aryl, O-(CH₂)_n-Aryl, O-(CH₂)_n-Heterocyclus, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Arylrest oder

- 5 Heterocyclische Rest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

- 10 Unter einem Arylrest wird ein Phenyl- oder Naphthylrest verstanden.

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl O-CO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Aryl,

- 15 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Aryl, S-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Aryl, SO-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Aryl, SO₂-(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-NH(CH₂)_n-Aryl, SO₂-NH(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Aryl, SO₂-N(C₁-C₆)-Alkyl)(CH₂)_n-Heterocyclus, SO₂-N((CH₂)_n-Aryl)₂, SO₂-N((CH₂)_n-

- 20 (Heterocyclus)₂ wobei n = 0 – 6 sein kann und der Arylrest oder Heterocyclische Rest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann;

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

- 25 NH-COO-Heterocyclus, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, NH-CO-NH-Aryl, NH-CO-NH-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -COO-Heterocyclus, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Aryl, N(C₁-C₆)-Alkyl -CO-NH-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Aryl, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N((C₁-C₆)-Alkyl)-Heterocyclus, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N(Aryl)₂, N((C₁-C₆)-Alkyl)-CO-N-
- 30

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

Heterocyclus ist ein mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S ist. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus mit einem Benzolkern kondensiert ist. (C₅-C₇)-Heterocyclus ist ein monozyklisches, (C₈-C₁₂)-Heterocyclus ein bicyclisches Ringsystem.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclische Reste" sind Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyll, Decahydrochinolinyll, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyll, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyll, Furazanyl, Imidazolidinyll, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyll, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyll, Isoindolyl, Isochinolinyll (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyll, Naphthyridinyll, Octahydroisochinolinyll, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyll, Oxazolyl, Oxazolidinyll, Pyrimidinyl, Phenanthridinyll, Phenanthrolinyll, Phenazinyll, Phenothiazinyll,

Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, 5 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

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

10

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

15

Die Heterocyclischen Ringe bzw. Heterocyclische Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(CH₂)_n-Phenyl, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO-(CH₂)_n-Phenyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂ substituiert sein kann; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, NH(C₁-C₇)-Acyl, Phenyl, O-(CH₂)_n-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach 25 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂.

30

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der

Reihe N, O und S ist. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heteroaryl mit einem Benzolkern kondensiert ist.

Geeignete "Heteroaryl-Ringe" bzw. "Heteroaryl-Reste" sind beispielsweise

Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl,

- 5 Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Chinoliny, Furyl, Furazanyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thiophenyl.

- 10 Die Heteroaryl-Ringe bzw. Heteroaryl-Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen substituiert sein, wie z.B.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkiny, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

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

25

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

- 30 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und

Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

10 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

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

20 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst
25 wirksam sein oder nicht.

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

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

5

Verwendung

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I

besitzen eine überraschende hemmende Wirkung auf die endotheliale Lipase (EL).

- 10 Das antiatherosklerotisch wirksame HDL ist das bevorzugte Substrat für EL. Eine Senkung des HDL-Spiegels führt zur Progression von Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen wie Koronare Herzerkrankungen und begünstigt darüberhinaus die Entstehung des Metabolischen Syndroms und seiner Folgeerkrankung Diabetes. Eine Hemmung der EL sollte somit generell zur Vorbeugung von atherosklerotischen
- 15 Erkrankungen führen und indirekt bei Personen mit erhöhtem Risiko für Diabetes die Erkrankungswahrscheinlichkeit verringern.

Weiterhin wurde gefunden, dass die hemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I selektiv gegenüber anderen Lipasen ist.

- 20 Die Verbindungen der Formel I zeigen eine außerdem eine verbesserte Löslichkeit in wässrigen Medien bei mindestens gleich hoher Aktivität, verglichen mit Verbindungen ähnlicher Strukturen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch weitere vorteilhafte Eigenschaften, wie höhere metabolische Stabilität und Serumstabilität gegenüber Verbindungen des Standes der Technik aus.

- 25 Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1. Dyslipidämien und allgemeine Störungen des Fettstoffwechsels und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:

- 5 - hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
- niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
- niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
- hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
- 10 - kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
- hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen

2. Verschiedenen andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:

- 15 - Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
- Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
- Hoher Blutdruck
- Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach
- 20 Myokardinfarkt , hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie
- Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen (Hyperglykämie, Glucoseintoleranz, Verlust der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

25

3. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- 30 - Vaskuläre Restenose oder Reverschluß

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- 5 - Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas,
- 10 - endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- 15 - Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris
- 20 - Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitisen, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen,
- 25 - aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Keloide und Keloid-Prophylaxe
- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- 30 - Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus

- Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
 - Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
 - 5 - Frostbeulen
 - Hoher Blutdruck
 - Syndrom X
 - Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
 - Asthma
 - 10 - Osteoarthritis
 - Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
 - Vaskulitis
 - Auszehrung (Kachexie)
 - 15 - Gicht
 - Ischämie/Reperfusions Syndrom
 - Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)
- 20 Galenik
- Die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten
- 25 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3 -10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneter Weise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute
- 30 verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Ein-

zeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0.05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten.

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

Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers

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

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

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

20

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

30

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Lipidstoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen das Verhältnis von HDL zu LDL positiv und erhöhen besonders die HDL-Spiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Dyslipidämien und Metabolischem Syndrom sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen wie Atherosklerose, koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Adipositas und Diabetes geeignet.

Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren weiteren pharmakologischen Wirkstoffen verabreicht werden.

Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit Wirkstoffen, die eine ähnliche pharmakologische Wirkung wie sie selbst aufweisen, verabreicht werden.

Beispielsweise können sie in Kombination mit Wirkstoffen, die eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen bzw. häufig damit assoziierte Erkrankungen haben, verabreicht werden. Beispiele für solche Medikamente sind

1. blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidämien,
3. antiatherosklerotische Medikamente,
4. Mittel gegen Obesitas,
5. entzündungshemmende Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz und
10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von durch Diabetes verursachten bzw. mit Diabetes assoziierten Komplikationen.
11. Wirkstoffe zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten
12. Wirkstoffe zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems

13. Wirkstoffe zur Behandlung von Drogen-, Nikotin- und Alkoholabhängigkeit

14. Schmerzmittel

Sie lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere

- 5 zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombinieren. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Verabreichung der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationsprodukten, bei denen mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorhanden sind, erfolgen.

- 10 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind insbesondere geeignet: Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 1 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen
- 15 Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug
- 20 Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

- Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera® oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex)
- 25 oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871 oder WO2005027978 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

Sulfonylharnstoffe,

Biguanide,

Meglitinide,

5 Oxadiazolidindione,

Thiazolidindione,

Glukosidase-Inhibitoren,

Hemmstoffe der Glykogen Phosphorylase,

Glukagon-Antagonisten,

10 Glukokinase Aktivatoren,

Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase,

Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),

Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),

GLP-1-Agonisten,

15 Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden,

Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),

Insulin-Sensitizer,

Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder

20 Glykogenolyse beteiligt sind,

Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der

Glukoserückresorption,

Hemmstoffe der 11 β -HSD1,

Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),

25 Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe
und antilipidämische Wirkstoffe,

Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern,

Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,

30 PPAR- und RXR-Modulatoren und

Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor, wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin oder L-659699, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, R-483 oder CS-011 (Rivoglitazon), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 oder DRF-10945, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Muraglitazar, Tesaglitazar, Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 oder in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR-gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht.

5

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

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder solchen wie in WO2005085226 beschrieben, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE 10 2005 033100.9 beschrieben, verabreicht.

25

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586 oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor® (Omega-3-Fettsäuren; hochkonzentrierte Ethylester der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure) verabreicht.

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

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Vitamin, wie z. B. Vitamin B6 oder Vitamin B12, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO-1886), verabreicht.

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494 oder wie in WO2005077907 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist, wie z.B. Gemcabene (CI-1027), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HM74A Rezeptor Agonisten, wie z.B. Nicotinsäure, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat oder Cetilistat (ATL-962), verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide oder Nateglinid, verabreicht.

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

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

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

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc., verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogen Phosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 oder WO2005067932 beschrieben, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077, NNC-25-2504 oder wie in WO2004100875 oder WO2005065680 beschrieben, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. von Prosidion in WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 oder WO 06016178, von Roche in WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 oder WO 04052869, von Novo Nordisk in EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 oder WO 05123132, von Merck/Banyu in WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 oder WO 05090332, von Eli Lilly in WO 04063194, oder von Astra Zeneca in WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267,

25

30

WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 oder WO 05121110 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie z. B. FR-225654, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), wie z.B. CS-917, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), wie z.B. KST-48 (D.-O. Lee et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)), verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X oder wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 oder DE 10 2005 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11β-

HSD1), wie z. B. BVT-2733 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, 5 WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 oder WO2005097759 beschrieben sind, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ oder DE 10 2004 060542.4 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095 und SGL-0010 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161, WO2005085237, 20 JP2004359630 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL), wie z. B. in 25 WO2005073199, WO2006111321, WO2006131233, WO2006131232, WO2006131231, WO2007042178, WO2007045392 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) wie z. B. solchen 30 wie in WO199946262, WO200372197, WO2003072197 oder WO2005044814 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie z.B. solchen, wie in WO2004074288 beschrieben, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 oder WO2004046117 beschrieben, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, wie z. B. Avosentan (SPP-301), verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB Kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 oder WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, wie sie z. B. in WO2005090336 beschrieben sind, verabreicht.

30

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

- 5 NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen, wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34), CJC-1643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in

- 10 WO2005080424 beschrieben sind;

Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten, wie z.B. Rimonabant, SR147778 oder solche

wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345,

WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700,

WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887,

- 15 WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037,

WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943,

WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566,

WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838,

US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209,

- 20 WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157,

US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817,

WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34,

WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628,

US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62,

- 25 WO2005061509 oder WO2005077897 beschrieben sind;

MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-

benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder

THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985,

- 30 WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716,

WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793,

WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, 5 WO2005047251, EP1538159, WO2004072076 oder WO2004072077 beschrieben sind;

Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403 oder WO2005075458 beschrieben sind);

10 Histamin H3 Rezeptor Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);

CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));

15 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);

Urocortin-Agonisten;

β 3-Agonisten (wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451));

MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

20 MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240,

WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025,

WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476,

25 WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 oder FR2868780 beschrieben sind);

CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180);

30 Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);

gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);

5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);

5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. APD-356, BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304

5 oder WO2005082859 beschrieben sind);

5-HT₆ Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;

Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);

Galanin-Rezeptor Antagonisten;

Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);

10 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));

Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solche, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;

15 TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);

entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;

Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

20 DA-Agonisten (Bromocriptin oder Doprexin);

Lipase/Amylase-Inhibitoren (wie sie z.B. in WO 00/40569 beschrieben sind);

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250,

WO2005072740, JP2005206492 oder WO2005013907 beschrieben;

25 Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solche, wie in WO2004005277 beschrieben;

Oxyntomodulin;

Oleoyl-Estron

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B: KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 oder WO2005092316 beschrieben, verabreicht.

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

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

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

Bei noch einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit PDE Inhibitoren (Phosphodiesterase), wie sie z. B. in WO2003/077949 oder WO2005012485 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit NAR-1 (Nicotinic Acid Receptor) Agonisten, wie sie z. B. in WO2004094429 beschrieben sind, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CB2 (Cannabinoid Receptor) Agonisten, wie sie z. B. in US2005/143448 beschrieben sind, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Histamine-1-Agonisten, wie sie z. B. in WO2005101979 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Bupropion, wie in WO2006017504 beschrieben, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Opioid Antagonisten, wie sie z. B. in WO2005107806 oder WO2004094429 beschrieben sind, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Neutralen Endopeptidase Inhibitoren, wie sie z. B. in WO200202513, WO2002/06492, WO 2002040008, WO2002040022 oder WO2002047670 beschrieben sind, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit NPY Inhibitoren (Neuropeptid Y), wie sie z. B. in WO2002047670 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Natrium/Wasserstoff Austausch Inhibitoren, wie sie z. B. in WO2003092694 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, wie sie z. B. in WO2005090336 beschrieben sind, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nikotin Rezeptor Agonisten, wie sie z. B. in WO2004094429 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit NRIs (Norepinephrine reuptake inhibitors), wie sie z. B. in WO2002053140 beschrieben sind, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit MOA (E-beta-methoxyacrylate), wie z.B. Segeline oder wie sie z. B. in WO2002053140 beschrieben sind, verabreicht.

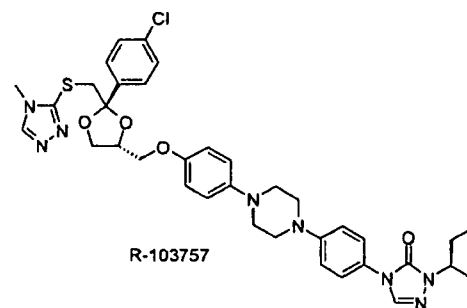
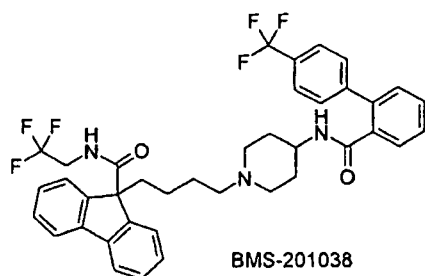
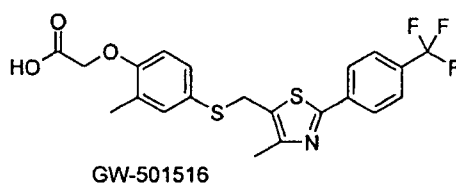
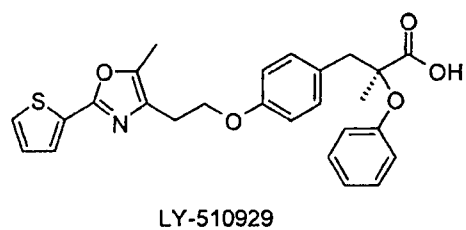
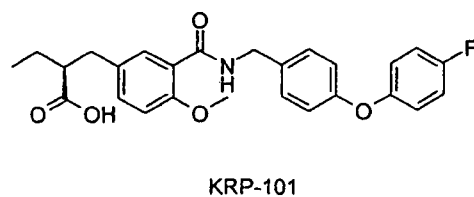
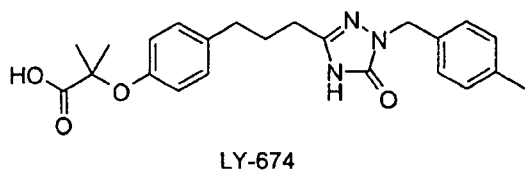
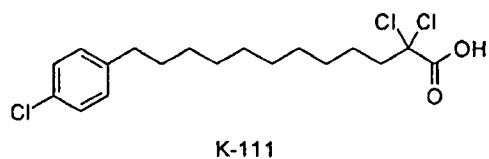
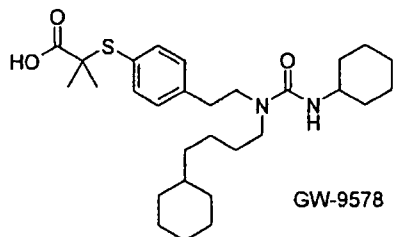
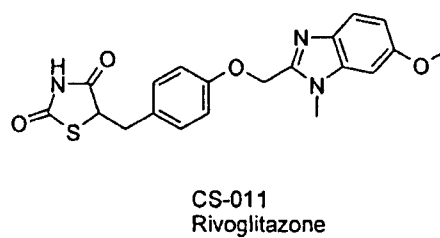
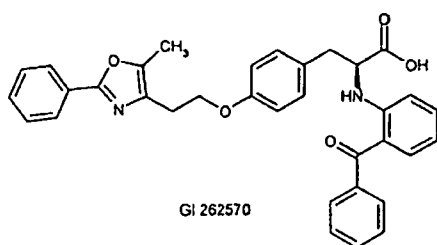
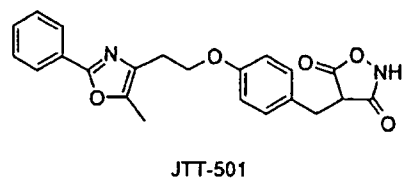
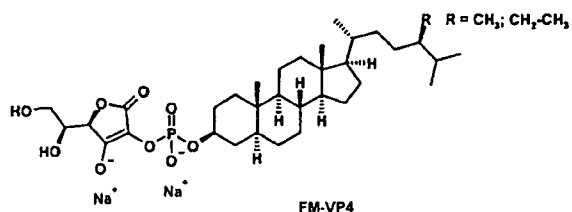
Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antithrombotischen Wirkstoffen, wie z. B. Clopidrogel, verabreicht.

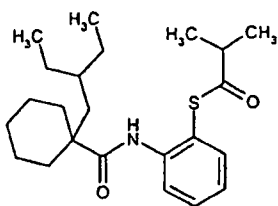
25

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

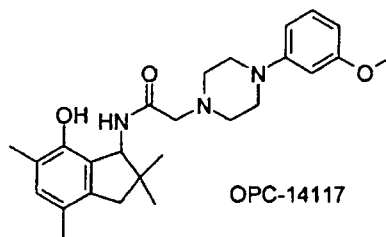
30

Zu den vorstehend genannten Entwicklungskodes werden nachfolgend teilweise die Formeln aufgeführt.

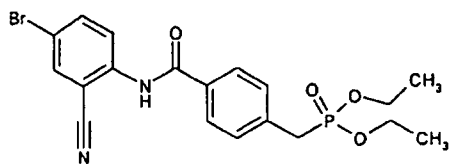




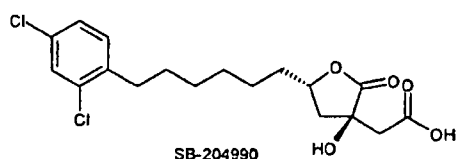
JTT-705



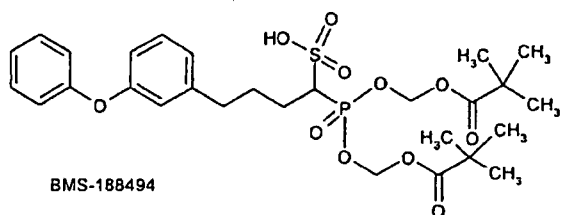
OPC-14117



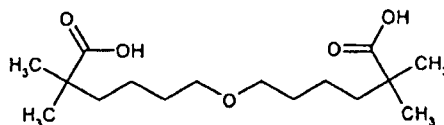
NO-1886



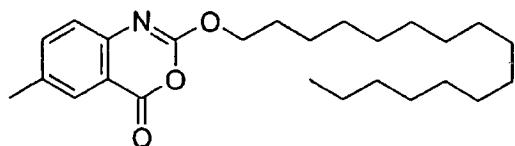
SB-204990



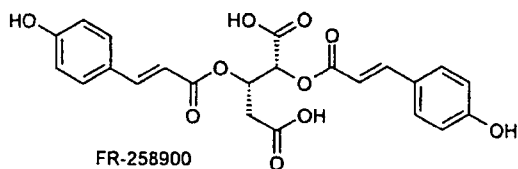
BMS-188494



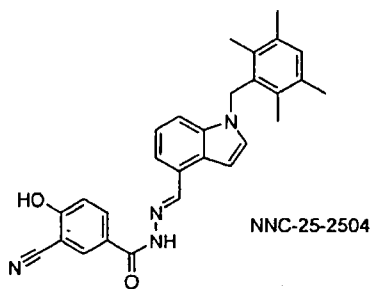
CI-1027



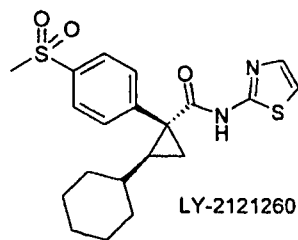
ATL-962



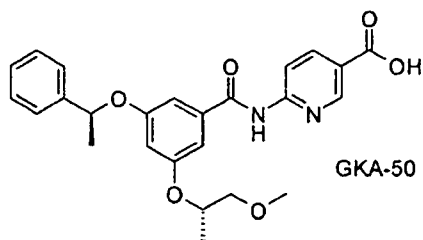
FR-258900



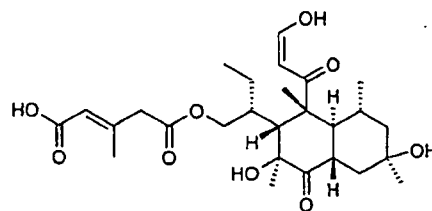
NNC-25-2504



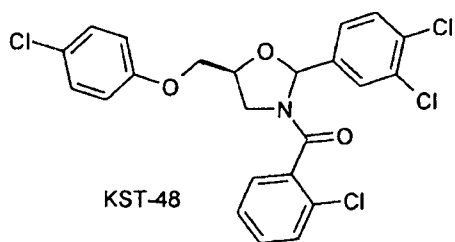
LY-2121260



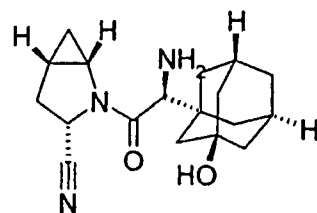
GKA-50



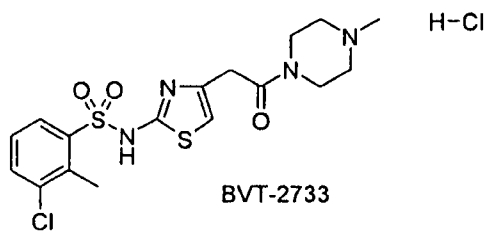
FR-225654



KST-48

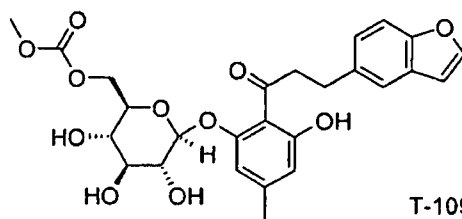


BMS-477118

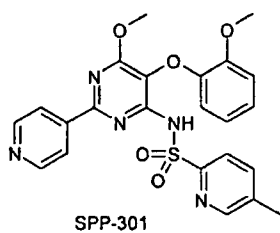


BVT-2733

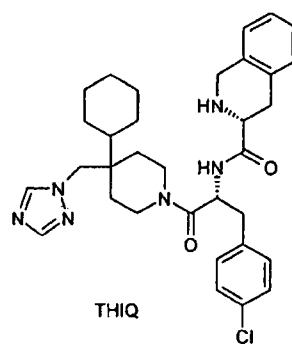
H-Cl



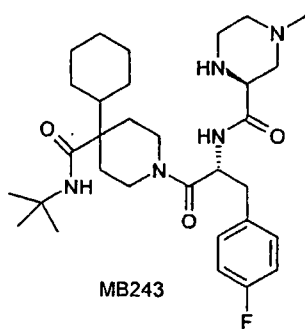
T-1095



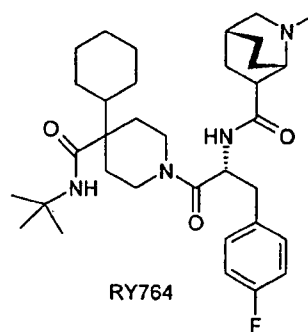
SPP-301



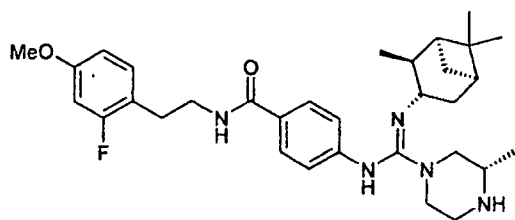
THIQ



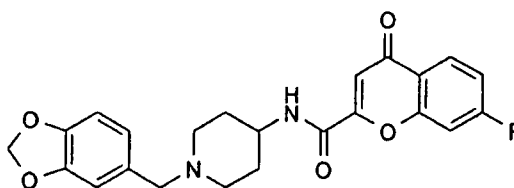
MB243



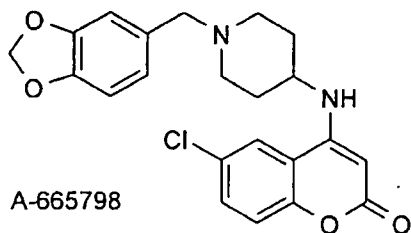
RY764



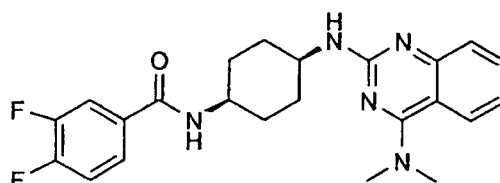
CHIR-785



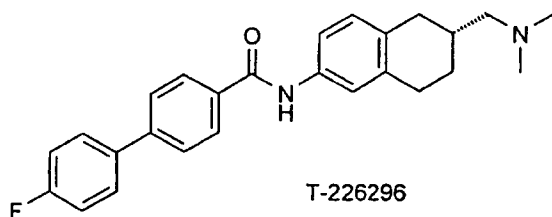
A-761



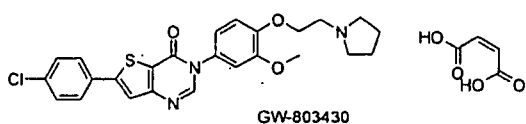
A-665798



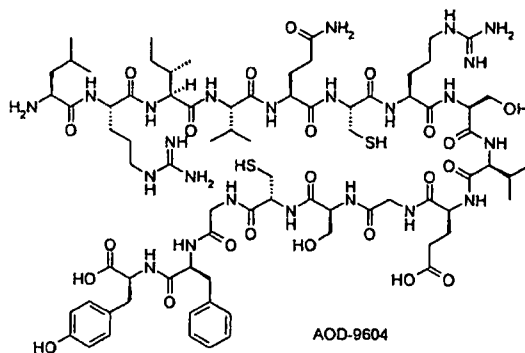
ATC-0175



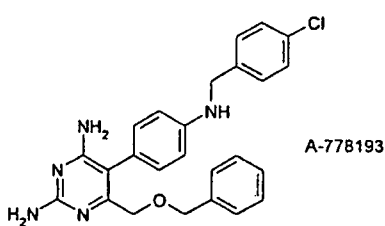
T-226296



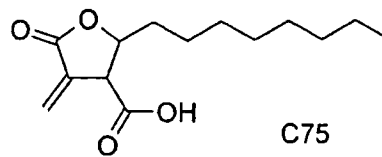
GW-803430



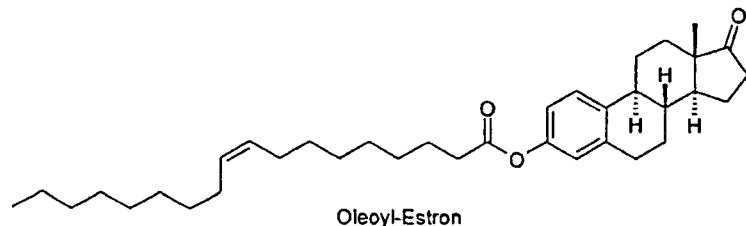
AOD-9604



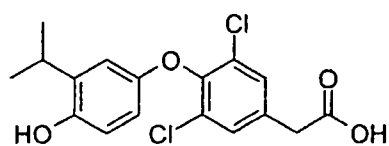
A-778193



C75



Oleoyl-Estron



KB-2115

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurde an folgendem Enzymtestsystem geprüft:

5 Test auf Hemmung der EL:

EL wird als sekretorisches Protein von rekombinanten Zell-Linien (CHO, HEK293) in hoher Konzentration in Zellkulturmedium abgegeben (konditioniertes Medium). Dieses wird nach Aufkonzentration als Enzymlösung eingesetzt.

10

Assay auf EL-Aktivität

15

Zur Charakterisierung der enzymatischen Aktivität von endothelialer Lipase und der Wirkung von Inhibitoren wird das Phospholipase-spezifische Substrat 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine, (Hersteller Molecular Probes) verwendet. Durch Hydrolyse der A1 Esterbindung dieses Phospholipids durch das Enzym wird eine mit dem Fluoreszenzfarbstoff Bodipy markierte Fettsäure freigesetzt, die nach Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf einer HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) oder
20 direkt im Reaktionsgefäß durch Messen der Fluoreszenz nachgewiesen werden kann. Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes) in 100 µl DMSO gelöst und in 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) in 393 µl Chloroform aufgenommen, welches 20mg/ ml DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) enthält. 39,3 µl dieses Lipidgemisches werden in ein frisches
25 Reaktionsgefäß überführt und das Lösungsmittel abgedampft. Das Lipidgemisch wird in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 90 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 20 µl der Substratlösung mit 2 µl Inhibitor entsprechender
30 Konzentration (gelöst in 10% DMSO, zur Kontrolle wird 10%ige DMSO-Lösung verwendet) und 2 µl Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im Anschluß

werden 4 µl des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem Fließmittel (Diethylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen.

- 5 Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

In Abhängigkeit der verwendeten Inhibitorkonzentration ergibt sich eine Reduktion der enzymatischen Aktivität, die Inhibitiorkonzentration, bei welcher eine halbmaximale Enzymaktivität beobachtet wird, wird als IC_{50} bezeichnet.

In diesen Tests zeigten die Verbindungen der Beispiele folgende IC_{50} –Werte:

Beispiel	IC_{50} [µM] EL	Beispiel	IC_{50} [µM] EL
1	0.005	21	0,059
2	0.147	23	0,044
3	0,145	24	0,039
4	0.0005	28	0,059
5	0.008	29	0,143
6	0.143		
7	0.083		
8	0.047		
9	0.037		

Andere Prüfmodelle

Anhand verschiedener Prüfmodelle kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen als pharmazeutischer Wirkstoff getestet werden. Im Folgenden werden
5 beispielhaft Beschreibungen solcher Prüfmodelle gegeben.

Löslichkeiten in wässrigen Systemen

Ausreichende Löslichkeit einer Substanz in wässrigen Lösungsmittelsystemen ist eine wichtige Voraussetzung für eine (reproduzierbare) pharmakologische Wirkung.

10 Löslichkeiten in wässrigen Systemen können nach verschiedenen Verfahren bestimmt werden. Geeignet sind z. B. Fällungsverfahren aus Lösungen („kinetische Löslichkeit“) und Verfahren, die die Auflösung einer festen Probe bis zur Gleichgewichtseinstellung untersuchen („thermodynamische Löslichkeit“).

a) Kinetische Löslichkeit

15 Auf einer 96-well Mikrotiterplatte wird eine DMSO-Lösung der Testverbindung (2,5 mM; 0,5 µL) zu 200 µL einer wässrigen Testlösung (z. B. Phosphate buffered Saline, 10x, 1M, Sigma eingestellt auf 10 mM, pH 7,4) pipettiert und die Trübung bei der so erhaltenen theoretischen Konzentration der Testverbindung von 6,25 µM mittels eines Nephelometers (z. B. Nephelostar Galaxy, BMG Labtech) gemessen. Danach wird die
20 Konzentration der Testverbindung in der wässrigen Testlösung durch Zugabe von weiterer DMSO-Lösung (2,5 mM; 0,5 µL) auf theoretisch 12,5 µM erhöht und die Trübungsmessung erneut durchgeführt. Weitere Zugaben von DMSO-Lösungen (1 µL, 2,5 mM; 0,5 µL, 10 mM; dann 9-mal 1 µL, 10 mM ergebend theoretische Konzentrationen von 25 µM, 50 µM, 100 µM, 150 µM, 200 µM, 250 µM, 300 µM, 350
25 µM, 400 µM, 450 µM und 500 µM) mit zwischenzeitlicher Trübungsmessung komplettieren den Messprozess.

Auswertung: Die Trübungswerte des Nephelometers werden gegen die theoretische Konzentration der Testverbindung in der wässrigen Testlösung aufgetragen. Sobald
30 bei einer theoretischen Konzentration eine signifikante Trübung detektiert wird (z. B. 5-fach über dem Kontrollwert der wässrigen Testlösung), wird der darunter liegende Konzentrationswert als Löslichkeitsgrenze der Testverbindung in der Testlösung

angegeben. Als maximal möglicher Messbereich ergeben sich damit die Werte $<6,25 \mu\text{M}$, $6,25 - 500 \mu\text{M}$ und $>500 \mu\text{M}$.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen eine kinetische Löslichkeit im Phosphatpuffer (pH 7,4) von mindestens $12,5 \mu\text{M}$; bevorzugter von mindestens $50 \mu\text{M}$ und noch stärker bevorzugt von mindestens $250 \mu\text{M}$.

b) Thermodynamische Löslichkeit

Mittels HPLC-UV-Messung einer Verdünnungsreihe der Testverbindung in DMSO ($500 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$, $50 \mu\text{M}$, $10 \mu\text{M}$ und $1 \mu\text{M}$) wird die integrierte UV-Absorption in einer Kalibriergeraden linear mit der Konzentration korreliert. Die Testverbindung ($500 \mu\text{g}$) wird zusammen mit der wässrigen Testlösung ($250 \mu\text{L}$) in einem geschlossenen Gefäß (Fassungsvolumen: $1,5 \text{ mL}$) für 16 Stunden geschüttelt (Eppendorf Thermoschüttler, 1400 rpm , 25°C , Abdeckung als Lichtschutz). Anschließend wird die Probe bei maximaler Drehzahl zentrifugiert und der Überstand abschließend noch filtriert. Eine Probe des filtrierten Überstandes wird direkt mittels HPLC-UV-Messung (siehe oben) analysiert. Eine weitere Probe wird nach Verdünnen (1 Volumenteil Überstand, 39 Volumenteile Testlösung) analysiert.

Auswertung: Anhand der erstellten Kalibriergeraden wird aus den erhaltenen integrierten UV-Absorptionen der Überstandsproben die Konzentration der Testverbindung im unverdünnten Überstand berechnet und als Löslichkeit der Testverbindung in der jeweiligen wässrigen Testlösung angegeben.

Beispiele für wässrige Testlösungen sind entsalztes Wasser oder wässrige Phosphatpuffer mit verschiedenen pH-Werten (z. B. pH 1,2; pH 4,0; pH 6,8; pH 7,4; pH 9,0), die nach Standardverfahren aus der kommerziellen Lösung (Phosphate buffered saline, 10x, Sigma) hergestellt werden können durch Verdünnen bzw. Einstellen mit Phosphorsäure oder Natronlauge.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen zeigen eine Löslichkeit im Phosphatpuffer (pH 7,4) von mindestens $12,5 \mu\text{M}$; bevorzugter von mindestens $50 \mu\text{M}$ und noch stärker bevorzugt von mindestens $250 \mu\text{M}$.

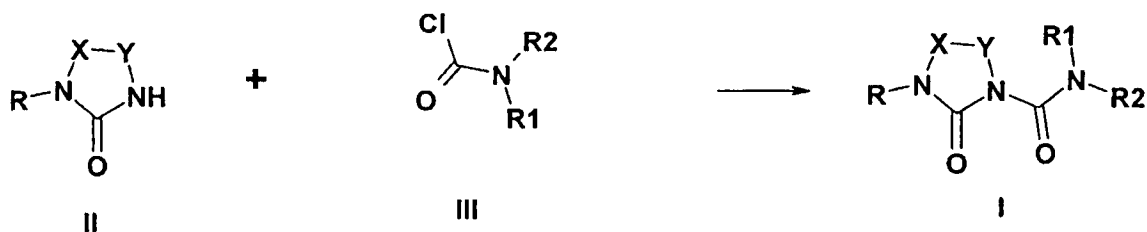
Metabolische Stabilität

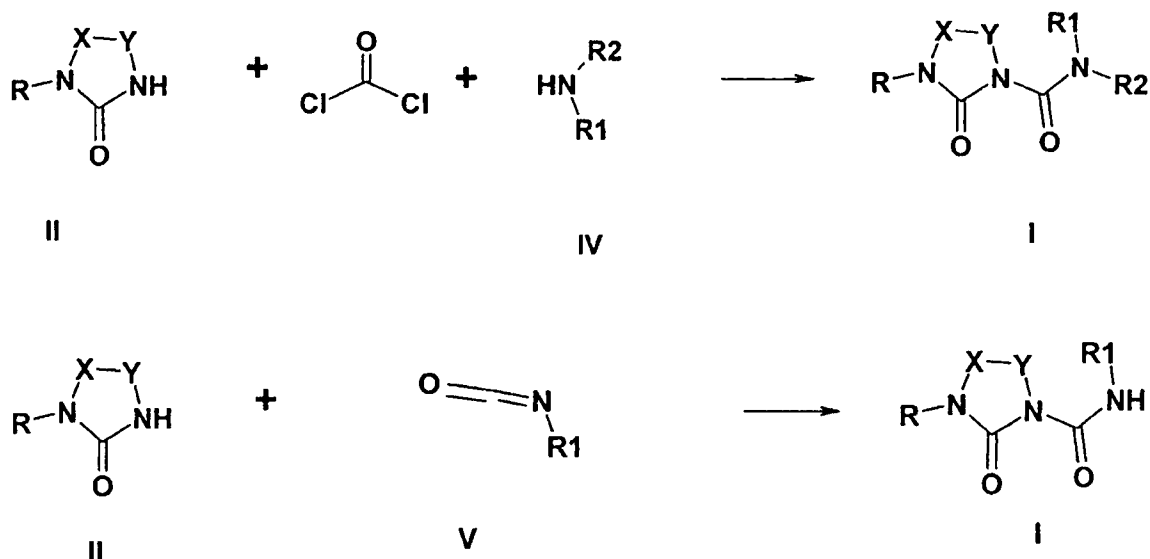
Die metabolische Stabilität wird bestimmt durch Inkubation der Testverbindung (5 µM) bei 37°C mit microsomalen Leberfraktionen (1 mg/mL Protein mit 0,1 % w/v BSA; 1 mM NADPH, 0,5% DMSO). Die Analyse bei 0 und 20 Minuten Inkubationszeit erfolgt mittels LCMS/MS. Weitere Beschreibungen des Testsystems und Referenzen zur experimentellen Durchführung finden sich bei Plant, N., Drug Discovery Today 2004, 9(7), 328-336 und Lau, Y.Y. et al., Pharmaceutical Res. 2002, 19(11), 1606-1610.

10

Verfahren zur Herstellung

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von substituierten, bzw. unsubstituierten Imidazolidin-derivaten mit Carbamoylchloriden III (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Imidazolidin-derivate II mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und weiterer Umsetzung der erhaltenen Imidazolidin-carbonsäurederivate mit Aminen IV (Methode B). Ebenso können die Imidazolidin-derivate II auch mit den entsprechenden Isocyanaten V $R_1-N=C=O$ umgesetzt werden (Methode C).





Die Reste R (ungleich Wasserstoff) können auch nachträglich durch Alkylierung der Verbindungen I (mit R =Wasserstoff) nach Literatur bekannten Verfahren eingeführt werden.

Reste R des Types $-(C=O)-NR_1aR_2a$ können nach den oben genannten Methoden A, B oder C eingeführt werden. Dies kann durch Einsatz der Komponenten IVa (HNR_{1a}R_{2a}) und Phosgen, bzw. III oder Va ($O=C=NR_1a$) mit mehr als 2-fachen Überschuß zu den Ausgangsverbindungen II geschehen.

Die nach oben beschriebenen Verfahren erhaltenen Verbindungen der Formel I können durch bekannte Trennverfahren, wie beispielsweise durch Kristallisation oder chromatographische Verfahren, getrennt werden. Beispielsweise können so monosubstituierte von disubstituierten Imidazolidin-derivaten getrennt werden.

Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonate zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenchlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan, Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen

gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt.

Die als Ausgangsverbindungen II eingesetzten Imidazolidin-derivate sind kommerziell erhältlich oder lassen sich nach Literatur bekannten Verfahren herstellen (A. Boeijen; 5 J. W. A. Kruijtzter, R. M. J. Liskamp, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998 (8), 2375-2380; J. C. Hodges, S. Klutchko, US 5308853).

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne 10 diese jedoch einzuschränken.

Die Identität der Verbindungen wurde durch Massenspektrometrie geprüft.

Beispiele

15 Beispiel 1:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-carbonsäure hexylamid

1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanato-hexan (80.3 mg, 0.63 mmol) und bei Bedarf eine katalytische Menge 4-Dimethylaminopyridin wurden in 10 ml Toluol und 0.5 ml Pyridin gelöst und 6 h bei 115 °C gerührt.

20 Anschließend wurden nochmals 80 mg 1-Isocyanato-hexan zugegeben und weitere 6 h bei 115 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand in Ethylacetat und H₂O aufgenommen, die org. Phasen 2 mal mit Wasser gewaschen, eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 11.3 mg (7%), M+H+:318.14.

25

Beispiel 2:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1-carbonsäure 2-methyl-benzylamid

Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanatomethyl-2-methyl-benzol (92.9 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 54 mg 30 (30 %), M+H+:338.17.

Beispiel 3:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure (S)-indan-1-ylamid

Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und (S)-1-Isocyanato-indan (100.4 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 95 mg (52 %),

5 M+H⁺: 350.19.

Beispiel 4:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure (R)-indan-1-ylamid

10 Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und (R)-1-Isocyanato-indan (100.4 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 48 mg (26 %), M+H⁺: 350.19.

Beispiel 5:

15 3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure (1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-yl)-amid

Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanato-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (109.3 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 60 mg (31 %), M+H⁺: 364.16.

20 Beispiel 6:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid

25 Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 2-(2-Isocyanato-ethyl)-thiophen (96.7 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 53.5 mg (30 %), M+H⁺: 344.08.

Beispiel 7:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure heptylamid

30 Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanato-heptan (89.1 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 63.8 mg (37 %), M+H⁺: 332.20.

Beispiel 8:

3-Methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure hexylamid

- 5 Analog Beispiel 1 wurden 1-Methyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.876 mmol) und 1-Isocyanato-hexan (133.8 mg, 1.05 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 43.2 mg (20 %), M+H+: 242.15.

Beispiel 9:

3,4,4-Trimethyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure hexylamid

- 10 Analog Beispiel 1 wurden 1,5,5-Trimethyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.70 mmol) und 1-Isocyanato-hexan (107.4 mg, 0.84 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 31.5 mg (17 %), M+H+: 270.17.

Beispiel 10:

- 15 3-Benzyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure hexylamid

Analog Beispiel 1 wurden 3-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanato-hexan (80.2 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 19.3 mg (12 %), M+H+: 318.15.

- 20 Beispiel 11:

3-Benzyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure 2-methyl-benzylamid

Analog Beispiel 1 wurden 3-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanatomethyl-2-methyl-benzol (92.9 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 75.3 mg (42 %), M+H+: 338.14.

25

Beispiel 12:

3-Benzyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure heptylamid

- 30 Analog Beispiel 1 wurden 3-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanato-heptan (89.1 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 48 mg (28 %), M+H+: 332.17.

Beispiel 13:

3-Benzyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure (2-thiophen-2-yl-ethyl)-amid

5 Analog Beispiel 1 wurden 3-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 2-(2-Isocyanato-ethyl)-thiophen (96.7 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 34.5 mg (19 %), M+H+:

Beispiel 14:

5,5-Dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure hexylamid

10

Analog Beispiel 1 wurden 5,5-Dimethyl-3-morpholin-4-ylmethyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.44 mmol) und 1-Isocyanato-hexan (56 mg, 0.44 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 8 mg (7 %), M+H+: 256.21.

15 Beispiel 15:

3-(5,5-Dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure hexylamid

20

Analog Beispiel 1 wurden 3-(5,5-Dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.416 mmol) und 1-Isocyanato-hexan (52.9 mg, 0.416 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 6 mg (4 %), M+H+: 368.25.

Beispiel 16:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure pentylamid

25

Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und 1-Isocyanato-pentan (71.4 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 15 mg (9 %), M+H+: 304.18.

30 Beispiel 17:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure cyclohexylamid

Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und Isocyanato-cyclohexan (79 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 22 mg (13 %), M+H+: 316.18.

5

Beispiel 18:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure cyclohexylmethyl-amid

10

Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und Isocyanatomethyl-cyclohexan (87.8 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 36.8 mg (21 %), M+H+: 330.18.

Beispiel 19:

3-Benzyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure benzylamid

15

Analog Beispiel 1 wurden 1-Benzyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.526 mmol) und Isocyanatomethylbenzol (84 mg, 0.63 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 39.8 mg (23 %), M+H+: 324.14.

20

Beispiel 20:

3-Butyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure hexylamid

25

Analog Beispiel 1 wurden 1-Butyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.64 mmol) und 1-Isocyanato-hexan (97.7 mg, 0.768 mmol) in DMF umgesetzt. Ausbeute: 9 mg (5 %), M+H+: 284.50.

Beispiel 21:

3-Butyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure heptylamid

Analog Beispiel 1 wurden 1-Butyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.64 mmol) und 1-Isocyanato-heptan (108.5 mg, 0.768 mmol) in DMF umgesetzt. Ausbeute: 15 mg (8 %), M+H+: 298.18.

5 Beispiel 22:

3-Butyl-2,5-dioxo-imidazolidin-1- carbonsäure (1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-yl)-amid

Analog Beispiel 1 wurden 1-Butyl-imidazolidin-2,4-dion (100 mg, 0.64 mmol) und 1-Isocyanato-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (133 mg, 0.768 mmol) in DMF umgesetzt.

10 Ausbeute: 24.3 mg (12 %), M+H+: 330.17.

Beispiel 23:

1,3-Dioxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure hexylamid

15 a) Tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1,3-dion

Pipecolincarbonsäuremethylester Hydrochlorid (1 g, 5,567 mmol) wurde in Wasser gelöst und bei Raumtemperatur Kaliumcyanat (452 mg, 5,567 mmol) in 2 ml Wasser zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde nochmals Kaliumcyanat (130 mg) in 2 ml Wasser zugetropft und 3 h weiter gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit
20 Salzsäure angesäuert, eingeeengt und mit wenig Wasser verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 191 mg (22 %), M+H+: 155.10. Bei wiederholter Aufarbeitung konnte weiteres Produkt isoliert werden.

b) 1,3-Dioxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure hexylamid

Tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1,3-dion (690 mg, 4,476 mmol) und Isocyanato-hexan (1,5 ml, 10,3 mmol, Zugabe in mehreren Portionen) wurden in 30 ml Dioxan 3 h
25 bei 80 °C und 5 h bei 110 °C gerührt. Nach dem Einengen wurde über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 23 mg (2%), M+H+:282.20.

Beispiel 24:

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahydro-imidazo[1,5-b]isoquinolin-2-carbonsäure- hexylamid
Analog Beispiel 23 wurde 10,10a-Dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-dion aus
1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-3- carbonsäure ethyl ester hergestellt (Ausbeute 85 %)

5 und dann 1,48 mmol, wie in Beispiel 23 beschrieben, mit Isocyanato-hexan
umgesetzt. Ausbeute: 61 mg (12%), M+H+:330.20.

Beispiel 25:

1,3-Dioxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure-2-methyl-benzylamid

10 Analog Beispiel 23 wurde Tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1,3-dion mit 1-
Isocyanatomethyl-2-methyl-benzol umgesetzt. Ausbeute: 12%, M+H+: 302.23.

Beispiel 26:

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahydro-imidazo[1,5-b]isoquinolin-2-carbonsäure-(S)-indan-1-
15 ylamid

Analog Beispiel 23 wurde 10,10a-Dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-dion mit
(S)-1-Isocyanato-indan umgesetzt. Ausbeute: 5 %, M+H+: 362.11.

Beispiel 27:

20 1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahydro-imidazo[1,5-b]isoquinolin-2-carbonsäure-(R)-indan-1-
ylamid

Analog Beispiel 23 wurde 10,10a-Dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-dion mit
(R)-1-Isocyanato-indan umgesetzt. Ausbeute: 6 %, M+H+: 362.13.

25 Beispiel 28:

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahydro-imidazo[1,5-b]isoquinolin-2-carbonsäure- (1,2,3,4-
tetrahydro-naphthalin-1-yl)-amid

Analog Beispiel 23 wurde 10,10a-Dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-dion mit 1-
Isocyanato-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin umgesetzt. Ausbeute: 8 %, M+H+: 376.12.

Beispiel 29:

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahydro-imidazo[1,5-b]isoquinolin-2-carbonsäure-2-methyl-benzylamid

- 5 Analog Beispiel 23 wurde 10,10a-Dihydro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-dion mit 1-Isocyanatomethyl-2-methyl-benzol umgesetzt. Ausbeute: 2 %, M+H+: 350.12.

Beispiel 30:

1,3-Dioxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure-(S)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-1-yl)-amid

- 10 Analog Beispiel 23 wurde Tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1,3-dion mit (S)-1-Isocyanato-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin umgesetzt. Ausbeute: 24%, M+H+: 328.16.

Beispiel 31:

1,3-Dioxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-2- carbonsäure-(S)-indan-1-ylamid

- 15 Analog Beispiel 23 wurde Tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1,3-dion mit (S)-1-Isocyanato-indan umgesetzt. Ausbeute: 9%, M+H+: 314.14.

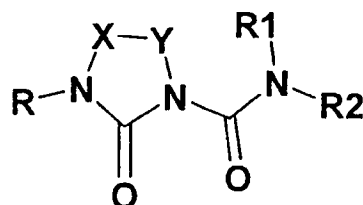
Beispiel 32:

1,3-Dioxo-hexahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-2- carbonsäure-(R)-indan-1-ylamid

- 20 Analog Beispiel 23 wurde Tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1,3-dion mit (R)-1-Isocyanato-indan umgesetzt. Ausbeute: 18%, M+H+: 314.14.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



(I)

worin bedeuten:

X, Y gleich oder verschieden $-\text{C}(\text{R}3)(\text{R}4)-$, $-(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{S})-$, wobei mindestens ein X oder Y für $-(\text{C}=\text{O})-$ oder $-(\text{C}=\text{S})-$ steht; aber nicht beide gleichzeitig für $-(\text{C}=\text{O})-$ oder $-(\text{C}=\text{S})-$ stehen können; oder X und Y zusammen für $\text{C}(\text{R}3)=\text{C}(\text{R}3)$ stehen;

R Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_5) -Haloalkyl, $(\text{CR}_5\text{R}_6)_m-\text{O}(\text{R}_7)$, (C_1-C_3) -Alkyloxy- (C_1-C_3) -Alkylen, Aryl, Heterocyclus, (C_1-C_4) -Alkylen-Aryl, (C_1-C_4) -Alkylen-Heteroaryl, (C_1-C_4) -Alkylen- $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ -Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclus oder Heteroaryl durch F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkoxy- (C_1-C_4) -Alkyl, $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_4) -Haloalkyl, $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -Haloalkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -Cycloalkyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_0-C_8) -Alkylen-Aryl, $\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_8)$ -Alkylen-Aryl, S -Aryl, (C_0-C_8) -Alkylen-Heteroaryl, $\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$, SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , SF_5 , COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, $\text{CON}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$, $\text{N}(\text{R}_5)\text{CO}(\text{R}_6)$, $\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2(\text{R}_6)$, $\text{CO}(\text{R}_5)$, $(\text{CR}_5\text{R}_6)_m-\text{O}(\text{R}_7)$, $\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$, $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkylen- $\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkylen- $\text{CO}-\text{OH}$, $\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkylen- $\text{CO}-\text{N}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum durch

5 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R8)(R9), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), N(R8)SO₂(R9), CO(R8), (CR₈R₉)_m-O(R10), O-CO-N(R8)(R9), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R8)(R9) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

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

R5, R6, R7, R8, R9, R10

15 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder -(C=O)-NR_{1a}R_{2a};

oder -(C=O)-O-R_{1b};

20 oder

R und X für X = -C(R₃)(R₄)- bilden ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₁₁-, -CR₁₁R₁₂-, -(C=R₁₁)-, =C(R₁₁)-, -NR₁₁-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

30 R₁₁, R₁₂ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Aryl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl;

wobei Aryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R13)(R14), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R13)(R14), N(R13)CO(R14), N(R13)SO₂(R14), CO(R13), (CR13R14)_n-O(R15), O-CO-N(R13)(R14), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R13)(R14) substituiert sein kann;

5

10

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

R13, R14, R15 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

15

R1, R1a, R1b gleich oder verschieden (C₅-C₁₆)-Alkyl, CH₂-Aryl, (C₁-C₂)-Alkylen-Heteroaryl, CH₂-(C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Aryl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R16)(R17), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R16)(R17), N(R16)CO(R17), N(R16)SO₂(R17), CO(R16), (CR16R17)_o-O(R18), O-CO-N(R16)(R17), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R16)(R17) ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum durch

20

25

30

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-

5

Alkynyl, N(R19)(R20), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R19)(R20), N(R19)CO(R20), N(R19)SO₂(R20), CO(R19), (CR19R20)₆-O(R21), O-CO-N(R19)(R20), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R19)(R20) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

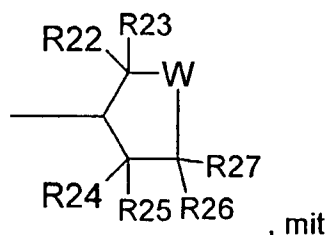
o, o' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10 R16, R17, R18, R19, R20, R21

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest der Formel Ia

15



W -C(R28)(R29)-, -C(R28)(R29)-C(R28a)(R29a)-, -C(R28)(R29)-O-;

R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R28a, R29a.

20

gleich oder verschieden Wasserstoff, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R30)(R31), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R30)(R31), N(R30)CO(R31), N(R30)SO₂(R31), CO(R30), (CR30R31)_p-O(R32), O-CO-N(R30)(R31), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-

25

C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R30)(R31);

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

5

R30, R31, R32 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

10

R22 und R28 oder R23 und R29 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR33-, -CR33R34-, =(C-R33)- substituiert sein können;

oder

15

R24 und R26, oder R25 und R27 zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoffatomen bilden ein monocyclisches, 5 oder 6 gliederiges gesättigtes, teilweise ungesättigtes oder ein aromatisches Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch -CHR33-, -CR33R34-, =(C-R33)- substituiert sein können;

20

R33, R34 gleich oder verschieden, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R35)(R36), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R35)(R36), N(R35)CO(R36), N(R35)SO₂(R36), CO(R35), (CR35R36)_q-O(R37), O-CO-N(R35)(R36), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R35)(R36);

25

30 q

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

R35, R36, R37 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, R2a gleich oder verschieden Wasserstoff; (C₁-C₈)-Alkyl;

5 R3, R4 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

die tautomeren Formen der Verbindung sowie deren physiologisch verträgliche Salze;

mit der Maßgabe, dass wenn X=CH₂, Y=CO, R= Methyl, R2=H, R1 nicht Pentyl, CH₂-phenyl, -CH₂-(2-Cl-phenyl), Cyclohexyl, -(2-Methyl-Cyclohexyl) bedeutet.

10

2. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin R2 Wasserstoff ist.

15

3. Verbindung der Formel I nach Ansprüchen 1 oder 2, worin

Y -(C=O)- und

X -C(R3)(R4)-;

20 oder

X -(C=O)- und

Y -C(R3)(R4)-;

R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₃)-Haloalkyl, (CR₅R₆)_m-O(R7), Phenyl, Heterocyclus, (C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Heteroaryl, (C₁-C₄)-Alkylen-(C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, wobei Cycloalkyl, Phenyl, Heterocyclus oder Heteroaryl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R₅)(R₆), SO₂-CH₃,

25

30

SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₅)(R₆), N(R₅)CO(R₆), N(R₅)SO₂(R₆), CO(R₅), (CR₅R₆)_m-O(R₇), O-CO-N(R₅)(R₆), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₅)(R₆) ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Aryl oder Heteroaryl wiederum durch

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R₈)(R₉), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₈)(R₉), N(R₈)CO(R₉), N(R₈)SO₂(R₉), CO(R₈), (CR₈R₉)_m-O(R₁₀), O-CO-N(R₈)(R₉), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₈)(R₉) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

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

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder -(C=O)-NR_{1a}R_{2a};

oder -(C=O)-O-R_{1b};

oder

R und X für X = -C(R₃)(R₄)- bilden ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₁₁-, -CR₁₁R₁₂-, -(C=R₁₁)-, -NR₁₁-, -C(=O)-, -O-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O- nicht benachbart sein dürfen;

R11, R12 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkylen-Phenyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-Cycloalkyl; wobei Phenyl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, N(R13)(R14), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R13)(R14), N(R13)CO(R14), N(R13)SO₂(R14), CO(R13), (CR13R14)_n-O(R15), O-CO-N(R13)(R14), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R13)(R14) substituiert sein kann;

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

R13, R14, R15 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

R1, R1a, R1b gleich oder verschieden (C₅-C₁₂)-Alkyl, CH₂-Phenyl, (C₁-C₂)-Alkylen-Heteroaryl, -CH₂-(C₅-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₄)-Haloalkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Phenyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Phenyl, S-Phenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R16)(R17), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R16)(R17), N(R16)CO(R17), N(R16)SO₂(R17), CO(R16), (CR16R17)_o-O(R18), O-CO-N(R16)(R17), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R16)(R17) ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder Heteroaryl wiederum durch

5

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, N(R₁₉)(R₂₀), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₁₉)(R₂₀), N(R₁₉)CO(R₂₀), N(R₁₉)SO₂(R₂₀), CO(R₁₉), (CR₁₉R₂₀)_o-O(R₂₁), O-CO-N(R₁₉)(R₂₀), O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-N(R₁₉)(R₂₀) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

10

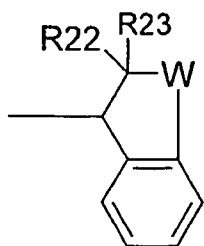
o, o'

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

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

15

oder ein Rest der Formel Ib



, bedeuten.

20

4. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 3, worin

Y -(C=O)- und

X -C(R₃)(R₄)-;

25 oder

X -(C=O)- und

Y -C(R₃)(R₄)-;

- 5 R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (CR₅R₆)_m-O(R₇), Phenyl, CH₂-Phenyl, wobei Phenyl durch F, Cl, Br, CF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₄)-Haloalkyl, N(R₅)(R₆), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₅)(R₆), CO(R₅), (CR₅R₆)_m-O(R₇) ein- oder zweifach substituiert sein kann,
- m, m' 0, 1, 2, 3;
- 10 R₅, R₆, R₇ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;
- oder
- 15 R und X für X = -C(R₃)(R₄)- bilden ein monocyclisches, gesättigtes 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches teilweise ungesättigtes 9- bis 11 gliedriges Ringsystem, dessen einzelne Glieder durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₁₁-, -CR₁₁R₁₂-, -(C=R₁₁)-, =C(R₁₁)- ersetzt sein können;
- 20 R₁₁, R₁₂ gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 25 R₁ (C₅-C₈)-Alkyl, -CH₂-Phenyl, (C₁-C₂)-Alkylen-Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Thiophen, Benzothiophen, Pyridin, Pyrazol, -CH₂-(C₅-C₇)-Cycloalkyl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl durch F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Phenyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Phenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Heteroaryl, N(R₁₆)(R₁₇), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₁₆)(R₁₇), CO(R₁₆), (CR₁₆R₁₇)_o-O(R₁₈) ein- oder mehrfach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder
- 30 Heteroaryl wiederum durch

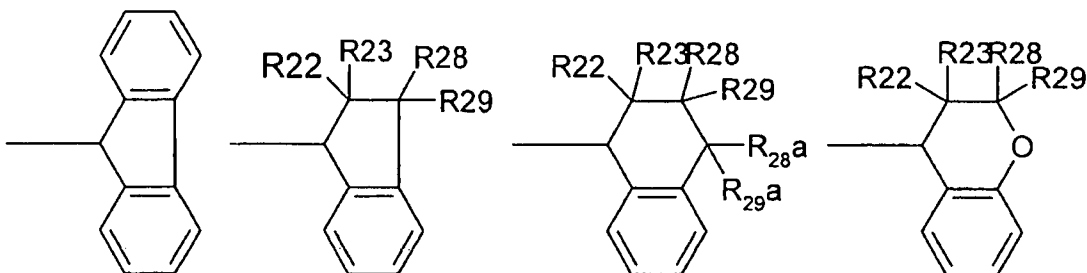
F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₁₉)(R₂₀), CO(R₁₉), (CR₁₉R₂₀)_o-O(R₂₁) ein oder mehrfach substituiert sein kann;

5 o, o' 0, 1, 2, 3;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

10 oder ein Rest aus der Gruppe



R₂₂, R₂₃, R₂₈, R₂₉, R_{28a}, R_{29a} gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff und Methyl;

15

R₂ Wasserstoff;

R₃, R₄ gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl;

20 bedeuten.

5. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin

25

Y -(C=O)- und

- X $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)-$;
 oder
 X $-(\text{C}=\text{O})-$ und
 Y $-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)-$;
 5 R Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, $(\text{CR}_5\text{R}_6)_m-\text{O}(\text{R}_7)$, $-\text{CH}_2$ -Phenyl, wobei Phenyl durch F, Cl, Br, CF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, $\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -Haloalkyl, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, $\text{CON}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$, $\text{CO}(\text{R}_5)$, $(\text{CR}_5\text{R}_6)_m-\text{O}(\text{R}_7)$ ein- oder zweifach substituiert sein kann,
 10 m, m' 0, 1, 2, 3;
 R5, R6, R7
 15 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl;
 oder
 R und X für $\text{X} = -\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_4)-$ bilden ein monocyclisches, gesättigtes 6-gliedriges Ringsystem, an welches ein Benzolkern kondensiert sein kann, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atomgruppen aus der Reihe $-\text{CHR}_{11}-$, $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-(\text{C}=\text{R}_{11})-$, $=\text{C}(\text{R}_{11})-$ ersetzt sein können;
 20 R11, R12 gleich oder verschieden Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl;
 25 R1 (C_5-C_8) -Alkyl, $-\text{CH}_2$ -Phenyl, (C_1-C_2) -Alkylen-Heteroaryl, wobei Heteroaryl ausgewählt ist aus der Gruppe Thiophen, Benzothiophen, $-\text{CH}_2$ -Cyclohexyl, Cyclohexyl, wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cyclohexyl durch F, Cl, OH, CF_3 , OCF_3 , $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_0-C_1) -Alkylen-Phenyl, O-Phenyl, (C_0-C_1) -Alkylen-Heteroaryl, $\text{N}(\text{R}_{16})(\text{R}_{17})$, COOH , $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, $\text{CON}(\text{R}_{16})(\text{R}_{17})$, $\text{CO}(\text{R}_{16})$, $(\text{CR}_{16}\text{R}_{17})_o-\text{O}(\text{R}_{18})$ ein-
 30

oder zweifach substituiert sein kann, wobei Phenyl oder Heteroaryl wiederum durch

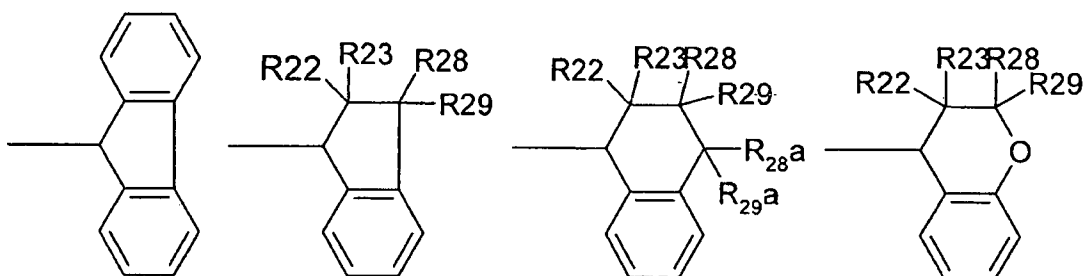
- 5 F, Cl, OH, CF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R₁₉)(R₂₀), CO(R₁₉), (CR₁₉R₂₀)₆-O(R₂₁) ein oder zweifach substituiert sein kann;

o, o' 0, 1, 2, 3;

- 10 R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁

gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder ein Rest aus der Gruppe



15

R₂₂, R₂₃, R₂₈, R₂₉, R_{28a}, R_{29a} gleich oder verschieden Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Wasserstoff und Methyl;

R₂ Wasserstoff;

20

R₃, R₄ gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl;

bedeuten.

25

6. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 5, worin

Y $-(C=O)-$ und

5 X $-C(R3)(R4)-$;

oder

X $-(C=O)-$ und

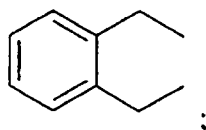
Y $-C(R3)(R4)-$;

10

R Wasserstoff, Methyl, n-Butyl, $HO-CH_2-$, Benzyl,

oder

R und X für X = $-C(-R3)(R4)-$ bilden $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ oder

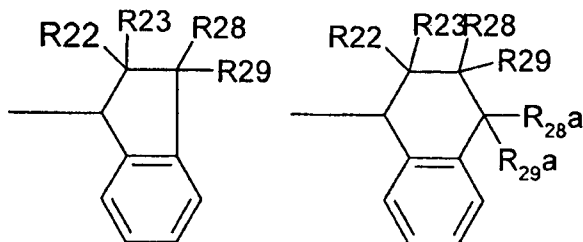


15

R1 Pentyl, Hexyl, Heptyl, Cyclohexyl, $-CH_2-$ Cyclohexyl, $-CH_2-$ Phenyl, $-CH_2-$ Thiophen, $-CH_2-CH_2-$ Thiophen, wobei Cyclohexyl, Phenyl oder Thiophen durch Methyl substituiert sein kann;

20

oder ein Rest aus der Gruppe



R22, R23, R28, R29, R28a, R29a Wasserstoff;

25

R2 Wasserstoff;

R3, R4 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl;

5 bedeuten.

10 7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I
gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

15 8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als
weiteren Wirkstoff eine oder mehrere
Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren,
Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten,
PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,
20 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber,
LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase
Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren,
Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe,
Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-
abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-
25 Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-
Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH
(Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-
Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen,
5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone,
30 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein
2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin),

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

- 5 9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
- 10 10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.
- 15 11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind, sowie bei Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt, oder zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
- 20
- 12 12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit erniedrigtem HDL-Spiegel verbunden sind.
- 25
13. 13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von atherosklerotischen Erkrankungen.

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

5

15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen, 1 bis 6 dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

10

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/002231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D233/78 C07D405/12 C07D409/12 C07D471/04 A61K31/41
A61K31/435 A61P3/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, 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	JP 03 227976 A (OTSUKA CHEMICAL CO LTD) 8 October 1991 (1991-10-08) Verbindungen mit CAS registry no.s 138655-83-1, 138655-80-8, 138655-74-0	1-7
A	abstract.	1-7
A	WO 2004/094393 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application the whole document	1-15
A	WO 2004/094394 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application the whole document	1-15
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 Mai 2008

Date of mailing of the international search report

09/06/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Fritz, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/002231

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/093872 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4 November 2004 (2004-11-04) cited in the application the whole document -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/002231

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 3227976	A	08-10-1991	NONE	
WO 2004094393	A	04-11-2004	EP 1613608 A1	11-01-2006
WO 2004094394	A	04-11-2004	EP 1615900 A1	18-01-2006
WO 2004093872	A	04-11-2004	EP 1610779 A1	04-01-2006
			US 2006211755 A1	21-09-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002231

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D233/78 C07D405/12 C07D409/12 C07D471/04 A61K31/41
A61K31/435 A61P3/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	JP 03 227976 A (OTSUKA CHEMICAL CO LTD) 8. Oktober 1991 (1991-10-08) Verbindungen mit CAS registry no.s 138655-83-1, 138655-80-8, 138655-74-0	1-7
A	Zusammenfassung	1-7
A	WO 2004/094393 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4. November 2004 (2004-11-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
A	WO 2004/094394 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4. November 2004 (2004-11-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
 ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Mai 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/06/2008

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Fritz, Martin

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002231

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2004/093872 A (LILLY CO ELI [US]; EACHO PATRICK IRVING [US]; FOXWORTHY-MASON PATRICIA) 4. November 2004 (2004-11-04) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002231

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 3227976 A	08-10-1991	KEINE	
WO 2004094393 A	04-11-2004	EP 1613608 A1	11-01-2006
WO 2004094394 A	04-11-2004	EP 1615900 A1	18-01-2006
WO 2004093872 A	04-11-2004	EP 1610779 A1	04-01-2006
		US 2006211755 A1	21-09-2006

Derivados de imidazolidinacarboxamida como inhibidores de lipasas y fosfolipasas

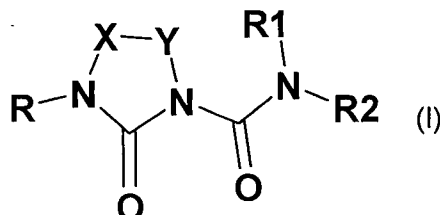
La presente invención se refiere a derivados de imidazolidinacarboxamida de la
5 fórmula general I, sus sales de uso farmacéutico y a su uso como medicamentos.

Además de los derivados de imidazolidinacarboxamida descritos en la presente
solicitud, se han descrito compuestos de estructura similar en la técnica anterior, por
ejemplo por Pirkle et al. en *Chirality* 4, 302-307 (1992), fenilaminocarbonilhidantoinas
en el documento JP 11147878 como fungicidas. Se han descrito compuestos de
10 estructura similar que tienen un efecto farmacológico en *J. Med. Chem.* 1995, 38, 923-
933 como antagonistas del receptor NK₁.

Los compuestos que tienen un efecto inhibidor en la lipasa endotelial están
descritos en la técnica anterior, por ejemplo en los documentos WO2004/094394,
WO2004/094393, WO2004/093872 o WO2006/111321.

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos alternativos
que produzcan una inhibición de la lipasa endotelial.

La invención se refiere a derivados de imidazolidinacarboxamida de fórmula
general I



- 20 X, Y de igual o diferente modo -C(R3)(R4)-, -(C=O)-, -(C=S), en la que al menos uno
de X o Y es -(C=O)- o -(C=S)-; pero ambos no pueden ser
simultáneamente -(C=O)- o -(C=S)-; o X e Y juntos son C(R3)=C(R3);
- R hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), halógenoalquilo (C₁-C₅), (CR₅R₆)_m-O(R₇),
alquilo(C₁-C₃)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heterociclo, alquilen(C₁-C₄)-arilo,
25 alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₅-C₁₂), en los
que el cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo pueden estar
sustituidos una más veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-
alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo
(C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alqueno
30 (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquino (C₂-C₆),

- 2 -

alquilen(C₀-C₈)-arilo, O-alquilen(C₀-C₈)-arilo, S-arilo, alquilen(C₀-C₈)-heteroarilo, N(R5)(R6), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R5)(R6), N(R5)CO(R6), N(R5)SO₂(R6), CO(R5), (CR5R6)_m-O(R7), O-CO-N(R5)(R6), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R5)(R6), en los que el arilo y heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R8)(R9), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), N(R8)SO₂(R9), CO(R8), (CR8R9)_m-O(R10), O-CO-N(R8)(R9), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R8)(R9);

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

R5, R6, R7, R8, R9, R10

de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);

o -(C=O)-NR1aR2a;

o -(C=O)-O-R1b;

o

R y X para X = -C(R3)(R4)- forman un sistema anular monocíclico, de 4 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado o un sistema anular bicíclico, de 8 a 14 miembros, saturado o parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales de los sistemas anulares se pueden sustituir por uno a tres átomos o grupos atómicos de la serie -CHR11-, -CR11R12-, -(C=R11)-, =C(R11)-, -NR11-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-, -SO₂- no pueden ser adyacentes;

R11, R12 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₁₂);

en los que el arilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con

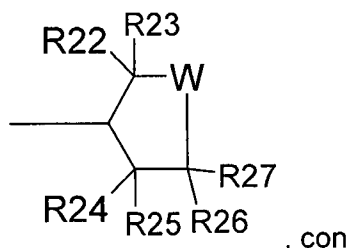
F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆),

- 3 -

- halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), N(R13)(R14), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R13)(R14), N(R13)CO(R14), N(R13)SO₂(R14), CO(R13), (CR13R14)_n-O(R15), O-CO-N(R13)(R14), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R13)(R14);
- 5 n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R13, R14, R15 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);
- 10 R1, R1a, R1b de igual o diferente modo alquilo (C₅-C₁₆), CH₂-arilo, alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, CH₂-cicloalquilo(C₅-C₁₂), en los que el arilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), alquilen(C₀-C₈)-arilo, O-alquilen(C₀-C₈)-arilo, S-arilo, alquilen(C₀-C₈)-heteroarilo, N(R16)(R17), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R16)(R17), N(R16)CO(R17), N(R16)SO₂(R17), CO(R16), (CR16R17)_o-O(R18), O-CO-N(R16)(R17), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R16)(R17), en los
- 15 que el arilo o heteroarilo a su vez pueden estar sustituidos una o más veces con
- 20 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R19)(R20), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R19)(R20), N(R19)CO(R20), N(R19)SO₂(R20), CO(R19), (CR19R20)_o-O(R21), O-CO-N(R19)(R20), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R19)(R20);
- 25 o, o' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- 30 R16, R17, R18, R19, R20, R21
- 35 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);

- 4 -

o un radical de fórmula Ia



W -C(R28)(R29)-, -C(R28)(R29)-C(R28a)(R29a)-, -C(R28)(R29)-O-;

R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R28a, R29a

5 de igual o diferente modo hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo (C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R30)(R31), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R30)(R31), N(R30)CO(R31), N(R30)SO₂(R31), CO(R30), (CR30R31)_p-O(R32), O-CO-N(R30)(R31), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R30)(R31);

15 p 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R30, R31, R32 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);

o

20 R22 y R28 o R23 y R29 junto con los átomos de carbono que los llevan forman un sistema anular monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por -CHR33-, -CR33R34-, =(C-R33)-;

o

25 R24 y R26 o R25 y R27 junto con los átomos de carbono que los llevan forman un sistema anular monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por -CHR33-, -CR33R34-, =(C-R33)-;

30 R33, R34 de igual o diferente modo F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄)-, O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R35)(R36), SO₂-

- 5 -

CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R35)(R36),
 N(R35)CO(R36), N(R35)SO₂(R36), CO(R35), (CR35R36)_q-
 O(R37), O-CO-N(R35)(R36), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-
 5 alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-
 alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R35)(R36);

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

R35, R36, R37 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);

R2, R2a de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);

R3, R4 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;

10 las formas tautómeras de los compuestos y sus sales fisiológicamente toleradas;
 con la condición de que R1 no es pentilo, CH₂-fenilo, -CH₂-(2-Cl-fenilo), ciclohexilo, -(2-
 metilciclohexilo) si X = CH₂, Y = CO, R = metilo, R2 = H.

Una realización preferida son compuestos de fórmula I en la que R2 es
 hidrógeno.

15 Los compuestos de fórmula I en la que

X es -(C=O)- y

Y es -C(R3)(R4)-;

son preferidos.

Los compuestos de fórmula I en la que

20 Y es -(C=O)- y

X es -C(R3)(R4)-;

también son preferidos.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los
 que

25 Y es -(C=O)- y

X es -C(R3)(R4)-;

o

X es -(C=O)- y

Y es -C(R3)(R4)-;

30 R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₁-C₃), (CR5R6)_m-O(R7),
 fenilo, heterociclo, alquilen(C₁-C₄)-fenilo, alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo,
 alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₅-C₁₂), en los que el cicloalquilo, fenilo,
 heterociclo o heteroarilo pueden estar sustituidos una o más veces con
 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-
 35 alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄),

- 6 -

- O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquino (C₂-C₆), alquilen(C₀-C₈)-arilo, O-alquilen(C₀-C₈)-arilo, S-arilo, alquilen(C₀-C₈)-heteroarilo, N(R5)(R6), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R5)(R6), N(R5)CO(R6),
- 5 N(R5)SO₂(R6), CO(R5), (CR5R6)_m-O(R7), O-CO-N(R5)(R6), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R5)(R6), en los que el arilo o heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con
- 10 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquino (C₂-C₆), N(R8)(R9), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), N(R8)SO₂(R9), CO(R8), (CR8R9)_m-O(R10), O-CO-N(R8)(R9), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R8)(R9);
- 15 m, m', m'' son 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
R5, R6, R7, R8, R9, R10
- 20 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);
o -(C=O)-NR1aR2a;
o -(C=O)-O-R1b;
o
- 25 R y X para X = -C(R3)(R4)- forman un sistema anular monocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o un sistema anular bicíclico de 8 a 14 miembros, parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por uno a tres átomos o grupos de átomos de la serie -CHR11-, -CR11R12-, -(C=R11)-, -NR11-, -C(=O)-, -O-, con la condición de que dos unidades de la serie -O- no pueden ser adyacentes;
- 30 R11, R12 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), fenilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), alquilen(C₁-C₄)-fenilo, alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₁₂);
en los que el fenilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄),
- 35

- 7 -

alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), N(R13)(R14), SO₂-CH₃,
 SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R13)(R14),
 N(R13)CO(R14), N(R13)SO₂(R14), CO(R13), (CR13R14)_n-
 O(R15), O-CO-N(R13)(R14), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-
 5 alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-
 alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R13)(R14);

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R13, R14, R15 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);

R1, R1a, R1b son de igual o diferente modo alquilo (C₅-C₁₂), -CH₂-fenilo, alquilen(C₁-
 10 C₂)-heteroarilo, -CH₂-cicloalquilo(C₅-C₁₂), cicloalquilo (C₅-C₆), en los que
 el fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más
 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-
 alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆),
 halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆),
 15 cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), alquilen(C₀-
 C₈)-fenilo, O-alquilen(C₀-C₈)-fenilo, S-fenilo, alquilen(C₀-C₈)-heteroarilo,
 N(R16)(R17), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆),
 CON(R16)(R17), N(R16)CO(R17), N(R16)SO₂(R17), CO(R16),
 (CR16R17)_o-O(R18), O-CO-N(R16)(R17), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-
 20 alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-
 N(R16)(R17), en los que el fenilo o heteroarilo pueden estar a su vez
 sustituidos una o más veces con

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-
 25 alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆),
 alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), N(R19)(R20), SO₂-CH₃,
 SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R19)(R20),
 N(R19)CO(R20), N(R19)SO₂(R20), CO(R19), (CR19R20)_o-
 O(R21), O-CO-N(R19)(R20), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-
 alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-
 30 alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R19)(R20);

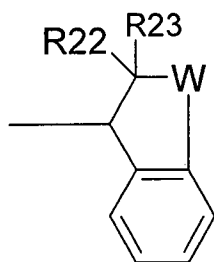
o, o' son 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);

o un radical de fórmula Ib

35



Compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula I son aquellos en los

que

Y es $-(C=O)-$ y

5 X es $-C(R3)(R4)-$;

o

X es $-(C=O)-$ y

Y es $-C(R3)(R4)-$;

R es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), $(CR5R6)_m-O(R7)$, fenilo, $-CH_2$ -fenilo, en los que el

10 fenilo puede estar sustituido una o dos veces con F, Cl, Br, CF_3 ,
O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), O-halógenoalquilo(C_2-C_4), $N(R5)(R6)$,
 SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R5)(R6)$,
 $CO(R5)$, $(CR5R6)_m-O(R7)$,

m, m' son 0, 1, 2, 3;

15 R5, R6, R7

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_8);

o

R y X para $X = -C(R3)(R4)-$ forman un sistema anular monocíclico, de 6 miembros,
saturado o un sistema anular bicíclico de 9 a 11 miembros, parcialmente
20 insaturado, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por uno a
dos átomos o grupos de átomos de la serie $-CHR11-$, $-CR11R12-$, $-(C=R11)-$, $=C(R11)-$;

R11, R12 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_6);

R1 es alquilo (C_5-C_8), $-CH_2$ -fenilo, alquilen(C_1-C_2)-heteroarilo, en el que el
25 heteroarilo se selecciona del grupo de tiofeno, benzotiofeno, piridina,
pirazol, $-CH_2$ -cicloalquilo(C_5-C_7), cicloalquilo (C_5-C_6), en los que el fenilo,
heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con
F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6),
alquilen(C_0-C_8)-fenilo, O-alquilen(C_0-C_8)-fenilo, alquilen(C_0-C_8)-
30 heteroarilo, $N(R16)(R17)$, SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6),
 $CON(R16)(R17)$, $CO(R16)$, $(CR16R17)_o-O(R18)$, en los que el fenilo

- 9 -

o heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con

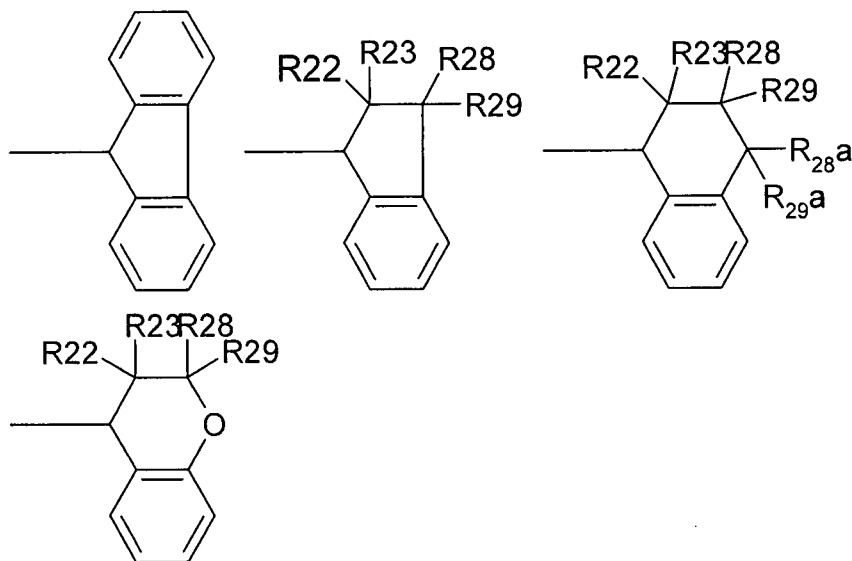
F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo
(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R₁₉)(R₂₀),
CO(R₁₉), (CR₁₉R₂₀)_o-O(R₂₁);

5 o, o' son 0, 1, 2, 3;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);

o un radical del grupo



10

R₂₂, R₂₃, R₂₈, R₂₉, R_{28a}, R_{29a} son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo
(C₁-C₆), preferiblemente hidrógeno y metilo;

R₂ es hidrógeno;

R₃, R₄ son de igual o diferente modo hidrógeno, metilo.

15 Compuestos particularmente preferidos adicionales de fórmula I son aquellos
en los que

Y es -(C=O)- y

X es -C(R₃)(R₄)-;

o

20 X es -(C=O)- y

Y es -C(R₃)(R₄)-;

R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), (CR₅R₆)_m-O(R₇), -CH₂-fenilo, en el que el fenilo
puede estar sustituido una o dos veces con F, Cl, Br, CF₃, O-alquilo

(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), COOH, COO-

25 alquilo(C₁-C₆), CON(R₅)(R₆), CO(R₅), (CR₅R₆)_m-O(R₇),

m, m' son 0, 1, 2, 3;

R5, R6, R7

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_4);

o

R y X para $X = -C(R3)(R4)-$ forman un sistema anular monocíclico, de 6 miembros saturado el cual puede tener un núcleo de benceno condensado, cuyos miembros individuales de los sistemas anulares se pueden sustituir por uno a dos grupos atómicos de la serie $-CHR11-$, $-CR11R12-$, $-(C=R11)-$, $=C(R11)-$;

R11, R12 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_6);

10 R1 es alquilo (C_5-C_8), $-CH_2$ -fenilo, alquilen(C_1-C_2)-heteroarilo, en el que el heteroarilo se selecciona del grupo de tiofeno, benzotiofeno, $-CH_2$ -ciclohexilo, ciclohexilo, en los que el fenilo, heteroarilo o ciclohexilo pueden estar sustituidos una o dos veces con F, Cl, OH, CF_3 , OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilen(C_0-C_1)-fenilo, O-fenilo, alquilen(C_0-C_1)-heteroarilo, $N(R16)(R17)$, $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R16)(R17)$, $CO(R16)$, $(CR16R17)_o-O(R18)$, en los que el fenilo o heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con

15 F, Cl, OH, CF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R19)(R20)$, $CO(R19)$, $(CR19R20)_o-O(R21)$;

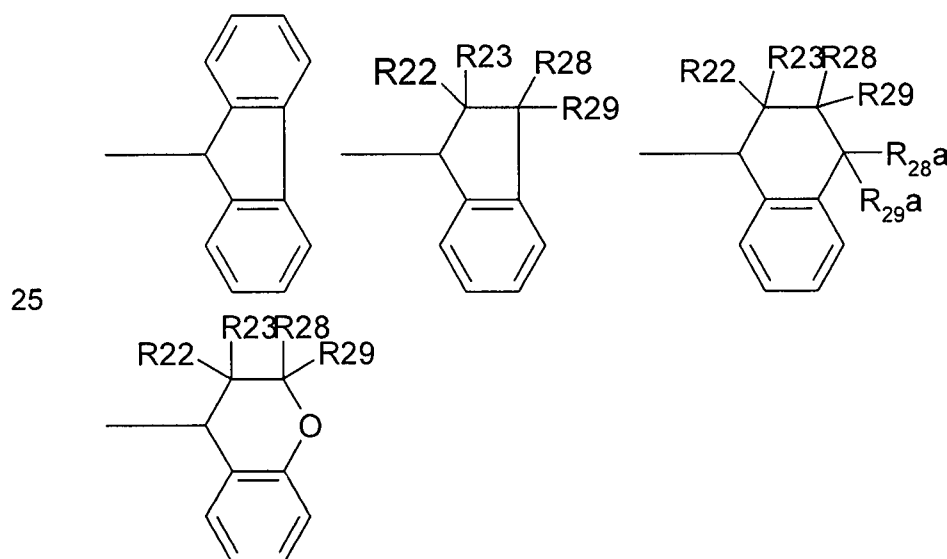
20

o, o' son 0, 1, 2, 3;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_8);

o un radical del grupo



- 11 -

R22, R23, R28, R29, R28a, R29a son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), preferiblemente hidrógeno y metilo;

R2 es hidrógeno;

R3, R4 son de igual o diferente modo hidrógeno, metilo.

5 Compuestos de fórmula I particularmente preferidos son en particular aquellos en los que

Y es -(C=O)- y

X es -C(R3)(R4)-;

o

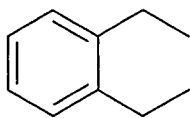
10 X es -(C=O)- y

Y es -C(R3)(R4)-;

R es hidrógeno, metilo, n-butilo, HO-CH₂-, bencilo,

o

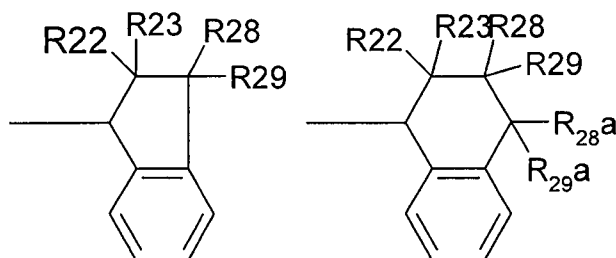
R y X para X = -C(R3)(R4)- forman -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o



15

R1 es pentilo, hexilo, heptilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂-fenilo, -CH₂-tiofeno, -CH₂-CH₂-tiofeno, en los que el ciclohexilo, fenilo o tiofeno pueden estar sustituidos con metilo;

o un radical del grupo



20

R22, R23, R28, R29, R28a, R29a son hidrógeno;

R2 es hidrógeno;

R3, R4 son de igual o diferente modo hidrógeno, metilo.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I en forma de sus sales, racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, y a sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de fórmula I, todos ellos pueden tener, independientemente entre sí, los significados expuestos y pueden ser iguales o diferentes.

Los radicales alquilo o alquilenos en los sustituyentes R, R1 a R37 pueden ser lineales o ramificados. Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

5 Halógenoalquilo es un alquilo que está sustituido una o más veces o completamente con halógeno. Los halógenos preferidos son flúor y cloro.

Un radical cicloalquilo significa un sistema anular que comprende uno o varios anillos que está saturado o parcialmente insaturado (que tiene uno o dos enlaces dobles) y que está compuesto exclusivamente de átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o adamantilo.

10 Los radicales cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COOalquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONHalquilo(C₁-C₆), CON[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilo(C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclo(C₁-C₆);

15 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NHalquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N(alquilo(C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo(C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, en

20 los que n puede ser 0-6, y el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, NHacilo(C₁-C₇), NH-CO-alquilo(C₁-C₆), NH-COO-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-

25 arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, Nalquilo(C₁-C₆)-CO-alquilo(C₁-C₆), N-alquilo(C₁-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆), N-alquilo(C₁-C₆)-CO-arilo, N-alquilo(C₁-C₆)-CO-heterociclo, N-alquilo(C₁-C₆)-COO-arilo, N-alquilo(C₁-C₆)-COO-heterociclo, N-alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-(alquilo(C₁-C₆)), N-alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-arilo, N-alquilo(C₁-C₆)-CO-NH-heterociclo, N-(alquilo(C₁-C₆))-CO-N-

30 (alquilo(C₁-C₆))₂, N-(alquilo(C₁-C₆))-CO-N-(alquilo(C₁-C₆))-arilo, N-(alquilo(C₁-C₆))-CO-N-(alquilo(C₁-C₆))-heterociclo, N-(alquilo(C₁-C₆))-CO-N-(arilo)₂, N-(alquilo(C₁-C₆))-CO-N-(heterociclo)₂, N-(arilo)-CO-alquilo(C₁-C₆), N-(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquilo, N-(arilo)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-(alquilo(C₁-C₆)),

35 N(heterociclo)-CO-NH-(alquilo(C₁-C₆)), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo,

N(aril)-CO-N-(alquilo(C₁-C₆))₂, N(heterociclo)-CO-N-(alquilo(C₁-C₆))₂, N(aril)-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(heterociclo)-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(aril)-CO-N(aril)₂, N(heterociclo)-CO-N(aril)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en los que n puede ser 0-6, en los que el radical arilo o el radical heterocíclico puede estar
 5 sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NHalquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂.

Un radical arilo significa un radical fenilo o naftilo.

Los radicales arilo pueden estar sustituidos una o más veces con grupos
 10 apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, COOalquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONHalquilo(C₁-C₆), CON[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilo(C₁-C₆), O-CO-arilo(C₁-C₆), PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NHalquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-
 15 arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N(alquil(C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquil(C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, en los que n puede ser 0-6, y el radical arilo o el radical heterocíclico puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-
 20 alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;
 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, NHacilo(C₁-C₇), NH-CO-alquilo(C₁-C₆), NH-COO-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, Nalquil(C₁-C₆)-CO-alquilo(C₁-C₆), Nalquil(C₁-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆),
 25 Nalquil(C₁-C₆)-CO-arilo, Nalquil(C₁-C₆)-CO-heterociclo, Nalquil(C₁-C₆)-COO-arilo, Nalquil(C₁-C₆)-COO-heterociclo, Nalquil(C₁-C₆)-CO-NH-(alquilo(C₁-C₆)), Nalquil(C₁-C₆)-CO-NH-arilo, Nalquil(C₁-C₆)-CO-NH-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(alquilo(C₁-C₆))₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(aril)₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-
 30 (heterociclo)₂, N(aril)-CO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-(C₁-C₆)-alquilo, N(aril)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(aril)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(aril)-CO-NH-(alquilo(C₁-C₆)), N(heterociclo)-CO-NH-(alquilo(C₁-C₆)), N(aril)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(aril)-CO-N-(alquilo(C₁-C₆))₂, N(heterociclo)-CO-N-(alquilo(C₁-C₆))₂, N(aril)-CO-
 35 N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(heterociclo)-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(aril)-CO-N(aril)₂,

N(heterociclo)-CO-N-(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, en los que n puede ser 0-6, en los que el radical arilo o el radical heterocíclico pueden estar sustituidos de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NHalquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂.

Heterociclo es un sistema anular mono o bicíclico que tiene de 5 a 12 miembros del anillo, en que al menos un átomo en el sistema anular es un heteroátomo de la serie N, O y S. Esta definición incluye también sistemas anulares en los que el heterociclo está condensado a un núcleo de benceno. Heterociclo (C₅-C₇) es un sistema anular monocíclico, heterociclo (C₈-C₁₂) es un sistema anular bicíclico.

"Anillos heterocíclicos" o "radicales heterocíclicos" adecuados son azocinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazoles, piridoimidazoles, piridotiazoles, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo y xantenilo.

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

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

Los anillos heterocíclicos o radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos apropiados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON[alquil

(C₁-C₆)₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), en los que uno o más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar sustituidos por flúor;

- PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NHalquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)₂], S-alquilo(C₁-C₆),
- 5 S-(CH₂)_n-fenilo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-fenilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-fenilo, en el que n puede ser 0-6 y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NHacilo(C₁-C₇), fenilo, O-(CH₂)_n-fenilo, en el que n puede ser 0-6, y en los que el anillo de fenilo puede estar
- 10 sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NHalquilo(C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂.

- Heteroarilo es un sistema anular aromático mono o bicíclico, que tiene de 5 a 12 miembros en el anillo, en el que al menos un átomo en el sistema anular es un
- 15 heteroátomo de la serie N, O y S. Esta definición también incluye sistemas anulares en los que el heteroarilo está condensado con un núcleo de benceno.

- "Anillos heteroarilo" o "radicales heteroarilo" adecuados, son por ejemplo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, quinolinilo, furilo,
- 20 furazanilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo o tiofenilo.

- Los anillos heteroarilo o los radicales heteroarilo pueden estar sustituidos una o
- 25 más veces con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON[alquil (C₁-C₆)₂], alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), en los que uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar sustituidos por flúor;
- 30 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NHalquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)₂], S-alquilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-fenilo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-fenilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-fenilo, en el que n puede ser 0-6, y el radical fenilo puede estar sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂; C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NHacilo(C₁-C₇), fenilo,
- 35 O-(CH₂)_n-fenilo, en el que n puede ser 0-6, y en los que el anillo fenilo puede estar

sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NHalquilo(C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂.

Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos
5 iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente
adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión
farmacéuticamente aceptable. Sales de adición de ácido adecuadas
farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención son las sales de
ácidos inorgánicos como ácido hidrocórico, hidrobórico, fosfórico, metafosfórico,
10 nítrico y ácido sulfúrico, y de ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácido acético,
bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico,
isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico,
p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Son sales de carácter básico farmacéuticamente
aceptables, adecuadas, sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales
15 de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y
calcio) y sales de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina,
lisina o etilendiamina.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo,
el trifluoroacetato, pertenecen igualmente al ámbito de esta invención como productos
20 intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o
para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

La expresión "derivado fisiológicamente funcional", utilizada en esta memoria,
se refiere a cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto de fórmula I
de la invención, por ejemplo un éster, el cual, tras la administración a un mamífero, tal
25 como por ejemplo, un ser humano, puede formar (directa o indirectamente) un
compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales también incluyen profármacos de
los compuestos de la invención, tales como, por ejemplo, los descritos en H. Okada et
al., *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 57-61. Dichos profármacos se pueden metabolizar in
30 vivo a un compuesto de la invención. Estos profármacos pueden ser activos por sí
mismos o no.

Los compuestos de la invención pueden existir también en diferentes formas
polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas amorfas y cristalinas. Todas las
formas polimorfas de los compuestos de la invención pertenecen al ámbito de la
35 invención y son un aspecto adicional de la invención.

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

5

Uso

Los compuestos de fórmula I tienen un efecto inhibitor sorprendente sobre la lipasa endotelial (EL). El sustrato preferido para la EL es HDL, que tiene actividad
10 antiaterosclerótica. Una reducción en el nivel de HDL conduce a un avance de la aterosclerosis y sus secuelas, tales como la enfermedad cardiaca coronaria, y además favorece el desarrollo del síndrome metabólico y sus secuelas de diabetes. Por tanto, una inhibición de la EL debería conducir en general a la prevención de trastornos arteroscleróticos, y a una reducción indirecta de la probabilidad de la enfermedad en
15 gente con un riesgo agudo de diabetes.

Se ha encontrado, además, que el efecto inhibitor de los compuestos de la invención de la fórmula I es selectivo en relación con otras lipasas.

Los compuestos de fórmula I además muestran una mejor solubilidad en medio acuoso, mientras que tienen una actividad que es al menos tan alta como los
20 compuestos de estructuras similares. Los compuestos de la invención se distinguen además por otras propiedades ventajosas, tales como mayor estabilidad metabólica y estabilidad en el suero comparado con compuestos de la técnica anterior.

Los compuestos de este tipo son particularmente adecuados para el tratamiento y/o prevención de

- 25 1. Dislipidemias y trastornos generales del metabolismo de lípidos y sus secuelas, tales como, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria, trastornos cerebrovasculares, etc., especialmente aquellos (aunque sin restringirse a éstos) que se caracterizan por uno o más de los siguientes factores:
- altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones
30 posprandiales de triglicéridos en el plasma,
 - baja concentración de colesterol HDL
 - bajas concentraciones de lipoproteínas apoA
 - altas concentraciones de colesterol LDL
 - partículas de colesterol LDL pequeñas densas
 - 35 - altas concentraciones de lipoproteína apoB

2. Diversos trastornos diferentes que se pueden asociar con el síndrome metabólico, tales como:
- obesidad (exceso de peso), incluyendo obesidad central
 - trombosis, etapas hipercoagulables y protrombóticas (arteriales y venosas)
 - 5 - hipertensión arterial
 - insuficiencia cardíaca, tal como por ejemplo (pero sin limitación), después de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
 - diabetes mellitus, en especial diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de las secuelas asociadas con la misma (hiperglucemia, intolerancia a la glucosa,
 - 10 - pérdida de células β pancreáticas, trastornos macro- y microvasculares)
3. Otros trastornos o afecciones en los que están implicadas reacciones inflamatorias o diferenciación celular son, por ejemplo:
- aterosclerosis, tal como, por ejemplo (pero sin limitarse a estas), esclerosis coronaria incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - 15 - reoclusión o reestenosis vascular
 - enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
 - pancreatitis
 - otros estados inflamatorios
 - 20 - retinopatía
 - tumores de células adiposas
 - carcinomas de células adiposas tales como, por ejemplo, liposarcomas
 - tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero sin limitación), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y del tracto urinario, del tracto genital, carcinomas de próstata, etc.
 - 25 - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
 - angiogenia
 - trastornos neurodegenerativos
 - 30 - enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
 - enfermedad de Parkinson
 - dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
 - acné común
 - 35 - otros trastornos de la piel y afecciones dermatológicas que están modulados

por el PPAR

- eccemas y neurodermatitis
- dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica,
- 5 queratosis senil, queratosis actínica, queratosis foto-inducida o queratosis folicular
- queloides y profilaxis de queloides
- verrugas, incluyendo condilotoma o condilotoma acuminata
- infecciones por el virus del papiloma humano (HPV) tales como, por ejemplo,
- 10 papilomatosis venéreas, verrugas víricas tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplasia
- dermatosis papular, por ejemplo, líquen plano
- cáncer de piel tal como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- 15 - tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratodermia, nevus epidérmico
- sabañones
- hipertensión arterial
- síndrome X
- 20 - síndrome de ovario poliquístico (PCOS)
- asma
- artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- 25 - vasculitis
- síndrome de desgaste (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome disneico agudo (SDA)

30

Formulaciones

La cantidad de un compuesto de la invención necesaria para lograr el efecto biológico deseado, depende de un cierto número de factores, por ejemplo del

35 compuesto específico elegido, del uso que se pretende, del modo de administración y

del estado clínico del paciente. La dosis diaria normalmente está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (normalmente entre 3 mg y 50 mg) por día y por kilogramo de masa corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg-día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente como una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para infusión para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, normalmente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis únicas pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del principio activo. De esta manera, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de una sola dosis que se pueden administrar por vía oral tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 0,05 a 1000 mg, normalmente de 0,5 a 600 mg. Para la terapia de las afecciones antes mencionadas, los compuestos de fórmula I se pueden utilizar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición, y no ser nocivo para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del principio activo. Igualmente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos de la invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden producirse por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. También se encuentran dentro del alcance de la invención formulaciones revestidas y formulaciones revestidas de liberación lenta. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y jugo gástrico. Revestimientos adecuados, resistentes a los jugos gástricos, comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, pueden prepararse por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se pongan en contacto el principio activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales). En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del principio activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida, tal como, por ejemplo, un polvo o gránulos, cuando sea adecuado mezclado con un aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

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

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal están, preferiblemente, en forma de supositorios de una sola dosis. Éstos se pueden

preparar mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El principio activo en general está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

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

Los compuestos de fórmula I se distinguen por sus efectos favorables sobre los trastornos del metabolismo de lípidos. Influyen beneficiosamente sobre la proporción de HDL a LDL y en particular aumentan el nivel de HDL y son adecuados para la prevención y tratamiento de dislipidemias y síndrome metabólico y las diversas secuelas de los mismos tales como aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca, obesidad y diabetes.

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más ingredientes farmacológicamente activos adicionales. En particular, los compuestos de la invención se pueden administrar con principios activos, que tienen un efecto farmacológico similar a ellos mismos. Por ejemplo, pueden administrarse combinados con principios activos que tienen efectos favorables sobre alteraciones metabólicas o trastornos asociados frecuentemente con ellas. Ejemplos de dichos medicamentos son

1. medicamentos que reducen la glucosa en la sangre, antidiabéticos,

2. principios activos para el tratamiento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidad,
5. principios activos antiinflamatorios
- 5 6. principios activos para el tratamiento de tumores malignos
7. principios activos antitrombóticos
8. principios activos para el tratamiento de la hipertensión arterial,
9. principios activos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y
10. principios activos para el tratamiento y/o prevención de complicaciones
- 10 causadas por la diabetes o asociadas con la diabetes.
11. principios activos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas
12. principios activos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central,
13. principios activos para el tratamiento de dependencias de drogas, nicotina y
- 15 alcohol
14. analgésicos

Se pueden combinar con los compuestos de la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de principios activos se puede producir, o bien por administración separada de los principios activos al paciente, o bien en forma de productos de combinación, en los que

20 están presentes, en una preparación farmacéutica, una pluralidad de principios activos.

Otros principios activos particularmente adecuados para los productos de combinación son:

Todos los antidiabéticos que se mencionan en la Rote Liste 2006, capítulo 12;

25 todos los agentes reductores de peso/supresores de apetito que se mencionan en la Rote Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos que se mencionan en la Rote Liste 2006, capítulo 58. Pueden combinarse con el compuesto de la invención de fórmula I, en particular, para conseguir una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de principios activos se puede producir, o bien por

30 administración separada de los principios activos al paciente, o bien en forma de productos de combinación, en los que están presentes, en una preparación farmacéutica, una pluralidad de principios activos. La mayoría de los principios activos listados en lo sucesivo se describen en el Diccionario USP de USAN and International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

35 Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados insulínicos, tales como, por

ejemplo Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, o los descritos en el documento WO /2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), insulinas inhalables, tales como, por ejemplo, Exubera®, o insulinas orales, tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) u Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, exenatida, liraglutida o los descritos en los documentos WO 98/08871 o WO 2005027978 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO 01/04156 de Zealand, o en el documento WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), e principios activos hipoglucémicos eficaces por vía oral.

10 Los principios activos incluyen preferiblemente
sulfonilureas,
biguanidas,
meglitinidas,
oxadiazolidinadionas,
15 tiazolidinadionas,
inhibidores de glucosidasa,
inhibidores de la glucógeno fosforilasa,
antagonistas de glucagón,
activadores de glucoquinasa,
20 inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
agonistas de GLP-1,
agentes para abrir los canales de potasio, tales como, por ejemplo, los descritos
25 en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,
inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
sensibilizadores de insulina,
inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de
gluconeogenia y/o glucogenólisis,
30 moduladores de la absorción de glucosa, transporte de glucosa y de la
reabsorción de glucosa,
inhibidores de 11β-HSD1,
inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),
moduladores del transportador de glucosa dependiente del sodio 1 ó 2 (SGLT1,
35 SGLT2),

- 25 -

compuestos que alteran el metabolismo de lípidos tales como principios activos antihiperlipidémicos y principios activos antilipidémicos,
compuestos que reducen la ingestión de alimentos,
compuestos que aumentan la termogénesis,
5 moduladores de PPAR y RXR, e
principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa tales como simvastatina,
10 fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-659699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con un inhibidor de la absorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-
15 Tech, documento WO 2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., documento WO 2005021497) o con compuestos como se describen en los documentos WO 2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO 2005062824 (Merck & Co.) o WO 2005061451 y WO 2005061452 (AstraZeneca AB).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra
20 combinado con un agonista de PPAR gamma, como por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa tal como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 o DRF-10945.

25 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, o como se describe en los documentos PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 o en J.P. Berger et al., *TRENDS in Pharmacological Sciences* 28(5), 244-251, 2005.

30 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta tal como, por ejemplo, GW-501516.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con metaglidasen o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR gamma.

35 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en

combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 o los descritos en el documento WO 2005085226.

5 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de CETP tales como, por ejemplo, torcetrapib o JTT-705.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, documento US 6.245.744, US 6.221.897 o WO 00/61568) tal como, por ejemplo, HMR
10 1741 o los descritos en los documentos DE 10 2005 033099,1 y DE 10 2005 033100.9.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un adsorbente polimérico del ácido biliar tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
15 combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6.342.512) tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o los descritos en el documento WO 2005097738.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3; ésteres etílicos de ácido eicosapentanoico y de
20 ácido docosahexanoico muy concentrados).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimibe.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117, probucol,
25 tocoferol, ácido ascórbico, β-caroteno o selenio.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra combinado con una vitamina, como por ejemplo vitamina B6 o vitamina B12.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra combinado con un modulador de la lipoproteína lipasa, como por ejemplo ibrolipim
30 (NO-1886).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ATP citrato liasa tal como, por ejemplo, SB-204990.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-
35 188494 o tal como se describe en el documento WO 2005077907.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), como por ejemplo gemcabeno (CI-1027).

5 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista del receptor de HM74A tal como, por ejemplo, ácido nicotínico.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa, como por ejemplo orlistat o cetilistat (ATL-962).

10 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra junto con insulina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

15 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

20 En una realización de la invención, el compuesto la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

25 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un principio activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, como por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

30 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

35 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en

combinación con un inhibidor de glucógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900 o los descritos en los documentos WO 2003084922, WO 2004007455, WO 2005073229-31 o WO 2005067932.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
5 combinación con antagonistas del receptor de glucagón tales como, por ejemplo, A-770077, NNC-25-2504, o según se describe en los documentos WO 2004100875 o WO 2005065680.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
combinación con activadores de la glucoquinasa, tales como, por ejemplo, RO-
10 4389620, LY-2121260 (documento WO 2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o los descritos, por ejemplo, por Prosidion en los documentos WO 2004072031, WO 2004072066, WO 05103021 o WO 06016178, por Roche en los documentos WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106,
15 DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 o WO 04052869, por Novo Nordisk en los documentos EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 o WO 05123132, por Merck/Banyu en los documentos WO 03080585, WO 03097824, WO 04081001, WO 05063738 o WO 05090332, por Eli Lilly en el documento WO 04063194, o por Astra Zeneca en los documentos WO 01020327, WO
20 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 o WO 05121110.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
combinación con un inhibidor de gluconeogénesis, como por ejemplo FR-225654.

25 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), como por ejemplo CS-917.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
combinación con moduladores de transportador de glucosa 4 (GLUT4) tales como, por
30 ejemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 54 (12), 835 (2004)).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
combinación con inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT)
tales como se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004101528.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
35 combinación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV), tales como, por

ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X o I como se describen en los documentos WO 2003/074500, WO 2003/106456, WO 2004/50658, WO 2005/058901, WO 2005/012312, 5 WO 2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 o DE 10 2005 012873.4.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11β- 10 HSD1), tales como, por ejemplo, BVT-2733 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 200190090-94, WO 200343999, WO 2004112782, WO 200344000, WO 200344009, WO 2004112779, WO 2004113310, WO 2004103980, WO 2004112784, WO 2003065983, WO 2003104207, WO 2003104208, WO 2004106294, WO 2004011410, WO 2004033427, WO 2004041264, 15 WO 2004037251, WO 2004056744, WO 2004065351, WO 2004089367, WO 2004089380, WO 2004089470-71, WO 2004089896, WO 2005016877 o WO 2005097759.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), como 20 describen, por ejemplo, en los documentos WO 200119830-31, WO 200117516, WO 2004506446, WO 2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/o DE 10 2004 060542.4.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2) tales como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095 y SGL-0010 o como se 25 describen, por ejemplo, en el documento WO 2004007517, WO 200452903, WO 200452902, WO 2005121161, WO 2005085237, JP2004359630 o por A. L. Handlon en *Expert Opin. Ther. Patents* (2005) 15(11), 1531-1540.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en 30 combinación con inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) como se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2005073199, WO2006111321, WO2006131233, WO2006131232, WO2006131231, WO2007042178, WO2007045392.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en 35 combinación con inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), tales como, por

ejemplo, los que se describen en los documentos WO 199946262, WO 200372197, WO 2003072197 o WO 2005044814.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), tal como, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2004074288.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la glucógeno sintasa quinasa-3-beta (GSK-3 beta), como se describe por ejemplo en los documentos US2005222220, WO 2005085230, PCT/EP2005/005346, WO 2003078403, WO 2004022544, WO 2003106410, WO 2005058908, US2005038023, WO 2005009997, US2005026984, WO 2005000836, WO 2004106343, EP1460075, WO 2004014910, WO 2003076442, WO 2005087727 o WO 2004046117.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la proteína quinasa C beta (PKC beta) tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un antagonista de receptor de endotelina A tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB quinasa" (inhibidores IKK), tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO 2001000610, WO 2001030774, WO 2004022553 o WO 2005097129.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides, como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005090336.

En una realización adicional de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone y Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558); antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A);

péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano a través de la Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga in vivo a albúmina de suero) o los que

- 31 -

se describen en el documento WO 2005/080424;

antagonistas del receptor de cannabinoides 1 tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o los que se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO 2005080345, WO 2005080328, 5 WO 2005080343, WO 2005075450, WO 2005080357, WO 200170700, WO 2003026647-48, WO 200302776, WO 2003040107, WO 2003007887, WO 2003027069, US6,509,367, WO 200132663, WO 2003086288, WO 2003087037, WO 2004048317, WO 2004058145, WO 2003084930, WO 2003084943, WO 2004058744, WO 2004013120, WO 2004029204, WO 2004035566, 10 WO 2004058249, WO 2004058255, WO 2004058727, WO 2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO 2004096209, WO 2004096763, WO 2004096794, WO 2005000809, WO 2004099157, US20040266845, WO 2004110453, WO 2004108728, WO 2004000817, WO 2005000820, US20050009870, WO 200500974, WO 2004111033-34, 15 WO 200411038-39, WO 2005016286, WO 2005007111, WO 2005007628, US20050054679, WO 2005027837, WO 2005028456, WO 2005063761-62, WO 2005061509 o WO 2005077897;

agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino- 20 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los que se describen en los documentos WO 2005060985, WO 2005009950, WO 2004087159, WO 2004078717, WO 2004078716, WO 2004024720, US20050124652, WO 2005051391, WO 2004112793, WO 20050222014, US20050176728, US20050164914, 25 US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO 2004005324, WO 2004037797, WO 2005042516, WO 2005040109, WO 2005030797, US20040224901, WO 200501921, WO 200509184, WO 2005000339, EP1460069, WO 2005047253, WO 2005047251, EP1538159, WO 2004072076 o WO 2004072077;

antagonistas del receptor de orexina (por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A), o los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 200196302, WO 200185693, WO 2004085403 o WO 2005075458);

agonistas del receptor H3 de histamina (p. ej. sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona-oxálico (documento WO 35 0063208) o los que se describen en los documentos WO 200064884,

- WO 2005082893);
- antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 0066585));
- antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);
- 5 agonistas de urocortina;
- agonistas $\beta 3$ (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451));
- agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);
- 10 antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (tales como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o compuestos tales como los descritos en los documentos WO 200315769, WO 2005085200, WO 2005019240, WO 2004011438, WO 2004012648, WO 2003015769, WO 2004072025, WO 2005070898,
- 15 WO 2005070925, WO 2004039780, WO 2003033476, WO 2002006245, WO 2002002744, WO 2003004027 o FR2868780);
- agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal de ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (documento WO 99/15525), SR-146131 (documento WO
- 20 0244150) o SSR-125180);
- inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluramina);
- compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (p. ej., WO 0071549);
- agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo, sal del ácido oxálico de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 0109111);
- 25 agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933, o los descritos en los documentos WO 200077010, WO 20077001-02, WO 2005019180, WO 2003064423, WO 200242304 o WO 2005082859);
- antagonistas del receptor 5-HT₆ como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005058858;
- 30 agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);
- antagonistas del receptor de galanina;
- hormona del crecimiento (p. ej., hormona del crecimiento humana o AOD-9604);
- compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de butilo
- 35 terciario (documento WO 01/85695));

- 33 -

antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (antagonistas de grelina), tales como, por ejemplo, A-778193, o los descritos en el documento WO 2005030734;

agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);

5 moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3;

agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

agonistas de DA (bromocriptina o Doprexin);

10 inhibidores de lipasa/amilasa (como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 00/40569);

inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) según se describe, por ejemplo, en el documento US2004/0224997, WO 2004094618, WO 200058491, WO 2005044250, WO 2005072740, JP2005206492 o WO 2005013907;

15 inhibidores de sintasa de ácido graso (FAS), tales como, por ejemplo, C75, o los descritos en el documento WO 2004005277;

oxintomodulina;

oleoil-estrona

o agonistas del receptor de la hormona tiroidea, tales como, por ejemplo, KB-
20 2115, o los descritos en los documentos WO 20058279, WO 200172692, WO 200194293, WO 2003084915, WO 2004018421 o WO 2005092316.

En una realización de la invención, el principio activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001),
25 2(10), 1615-1622.

En una realización de la invención, el principio activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización de la invención, el principio activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

30 En otra realización de la invención, el principio activo adicional es sibutramina.

En una realización de la invención, el otro principio activo es mazindol o fentermina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agentes de carga, preferiblemente agentes de carga insolubles
35 (véase, por ejemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for

treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (Sep-Oct de 2001), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main). Puede combinarse con Caromax® en una preparación, o pueden administrarse por separado los compuestos de fórmula I y Caromax®. En relación con esto, Caromax® se puede administrar también en forma de productos alimentarios, tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 2003/077949 o WO 2005012485.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agonistas de NAR-1 (receptor de ácido nicotínico) como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2004094429.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agonistas de CB2 (receptor de cannabinoides) como los descritos, por ejemplo, en el documento US2005/143448.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agonistas de histamina 1 como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005101979.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con bupropión como se describe en el documento WO 2006017504,

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con antagonistas de opiáceos como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005107806 o WO 2004094429.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores neutros de endopeptidasa como los descritos, por ejemplo, en los documentos WO 200202513, WO 200206492, WO 2002040008, WO 2002040022 o WO 2002047670.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de NPY (neuropéptido Y) como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002047670.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores del intercambio de sodio/hidrógeno como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2003092694.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en

- 35 -

combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2005090336.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor de nicotina tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2004094429.

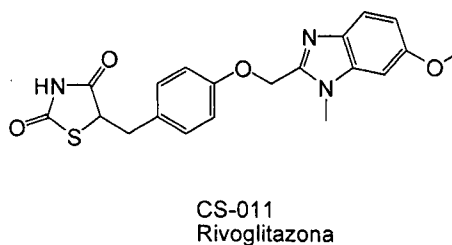
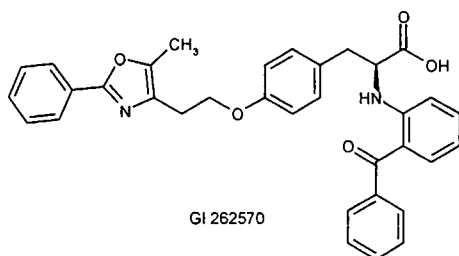
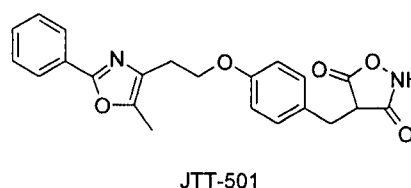
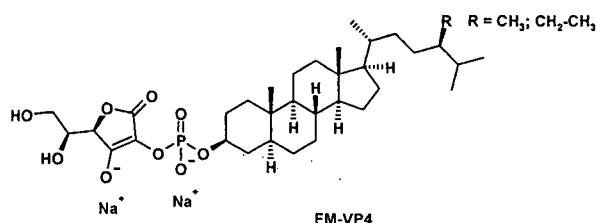
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con NRI (inhibidores de la recaptación de norepinefrina) tales como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002053140.

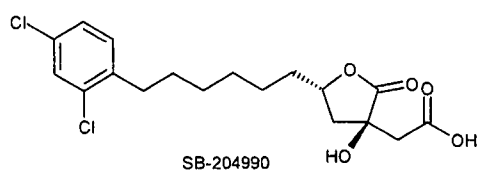
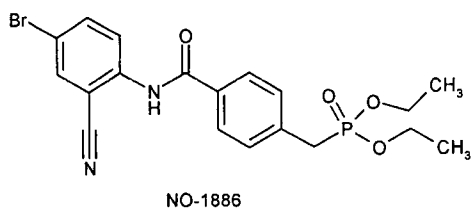
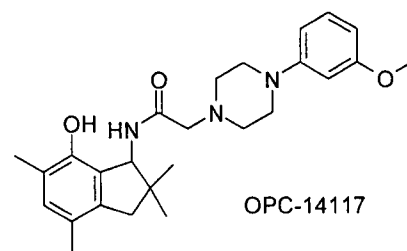
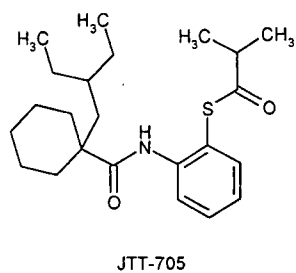
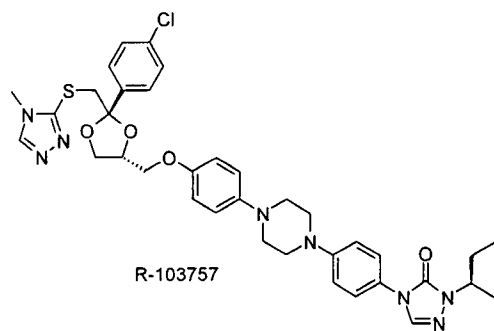
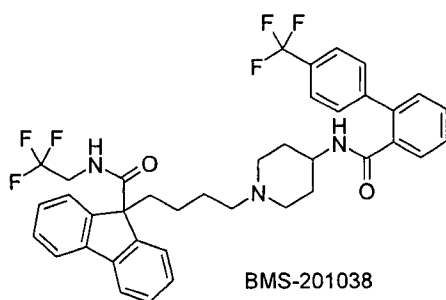
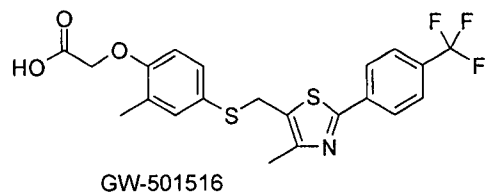
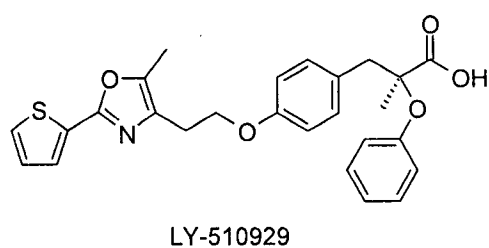
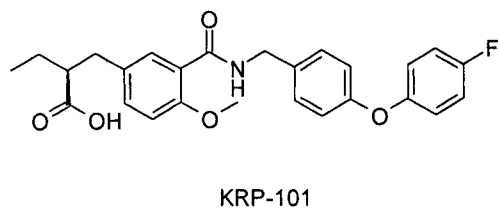
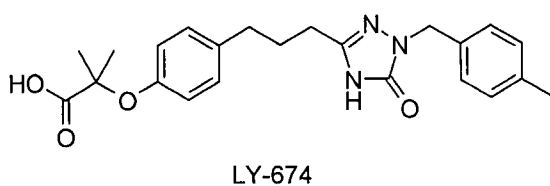
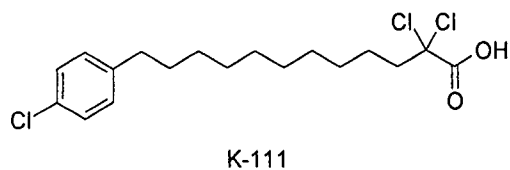
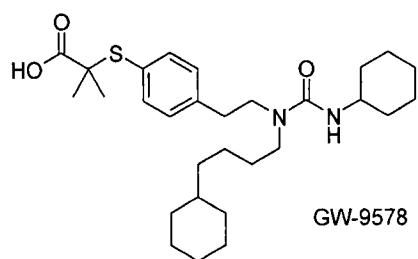
En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con MOA (E-beta-metoxiacrilato) tal como, por ejemplo, segelina o como los descritos, por ejemplo, en el documento WO 2002053140.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con principios activos antitrombóticos tales como, por ejemplo, clopidrogel.

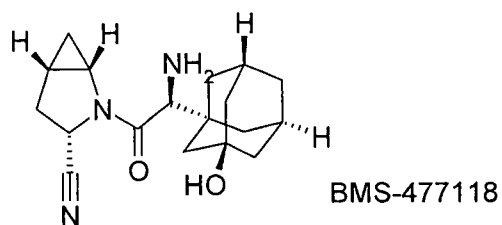
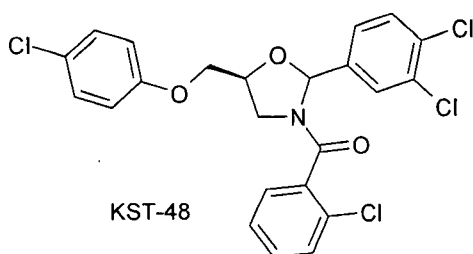
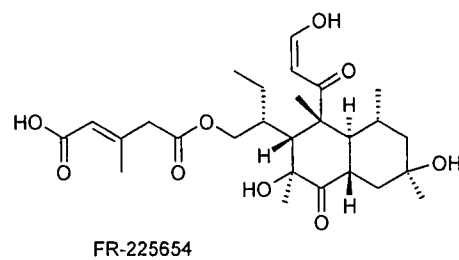
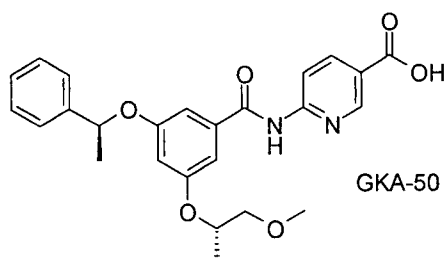
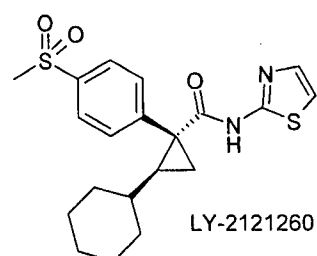
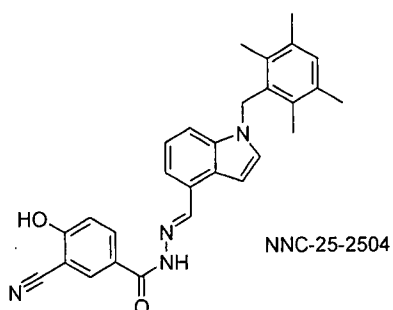
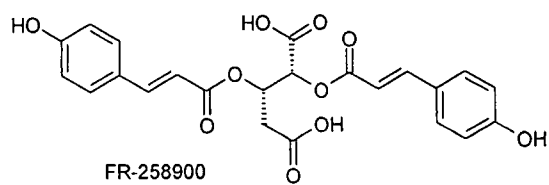
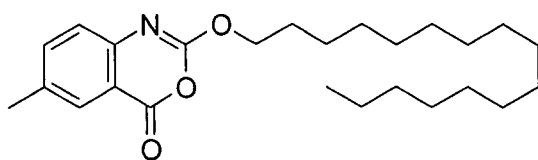
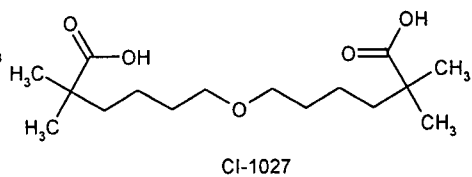
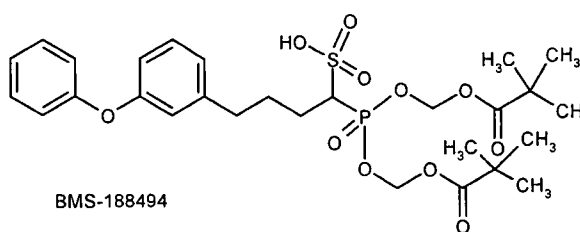
Se observará que se considera que están dentro de la protección conferida por la presente invención cada una de las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos antes mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales.

Algunas de las fórmulas para los códigos de desarrollo mencionados anteriormente se indican a continuación.

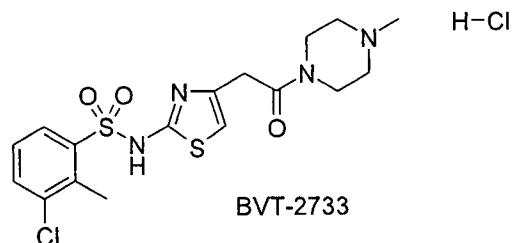




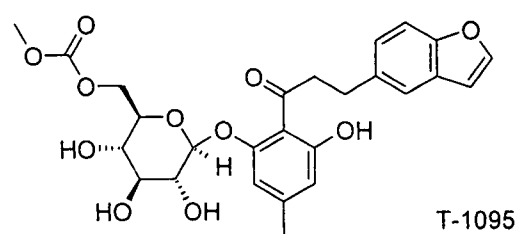
- 37 -



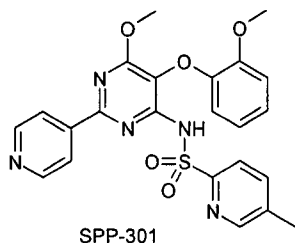
5



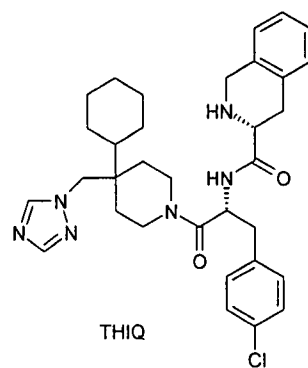
H-Cl



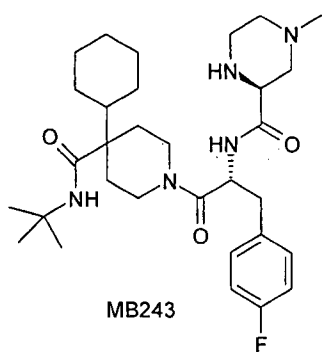
- 38 -



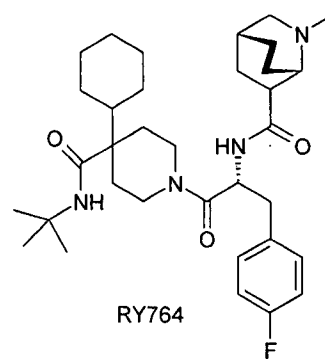
SPP-301



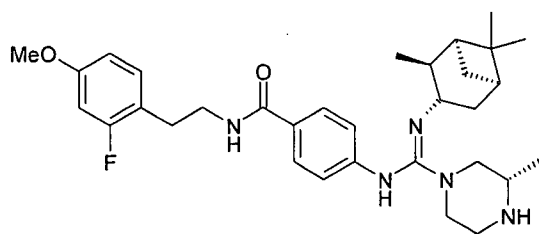
THIQ



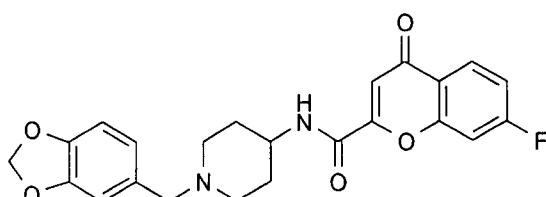
MB243



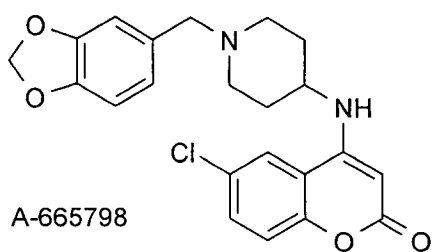
RY764



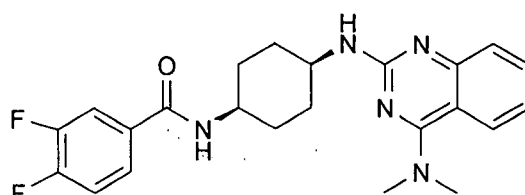
CHIR-785



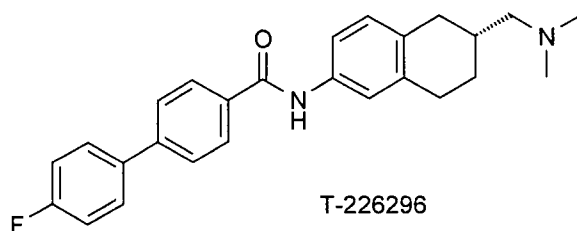
A-761



A-665798

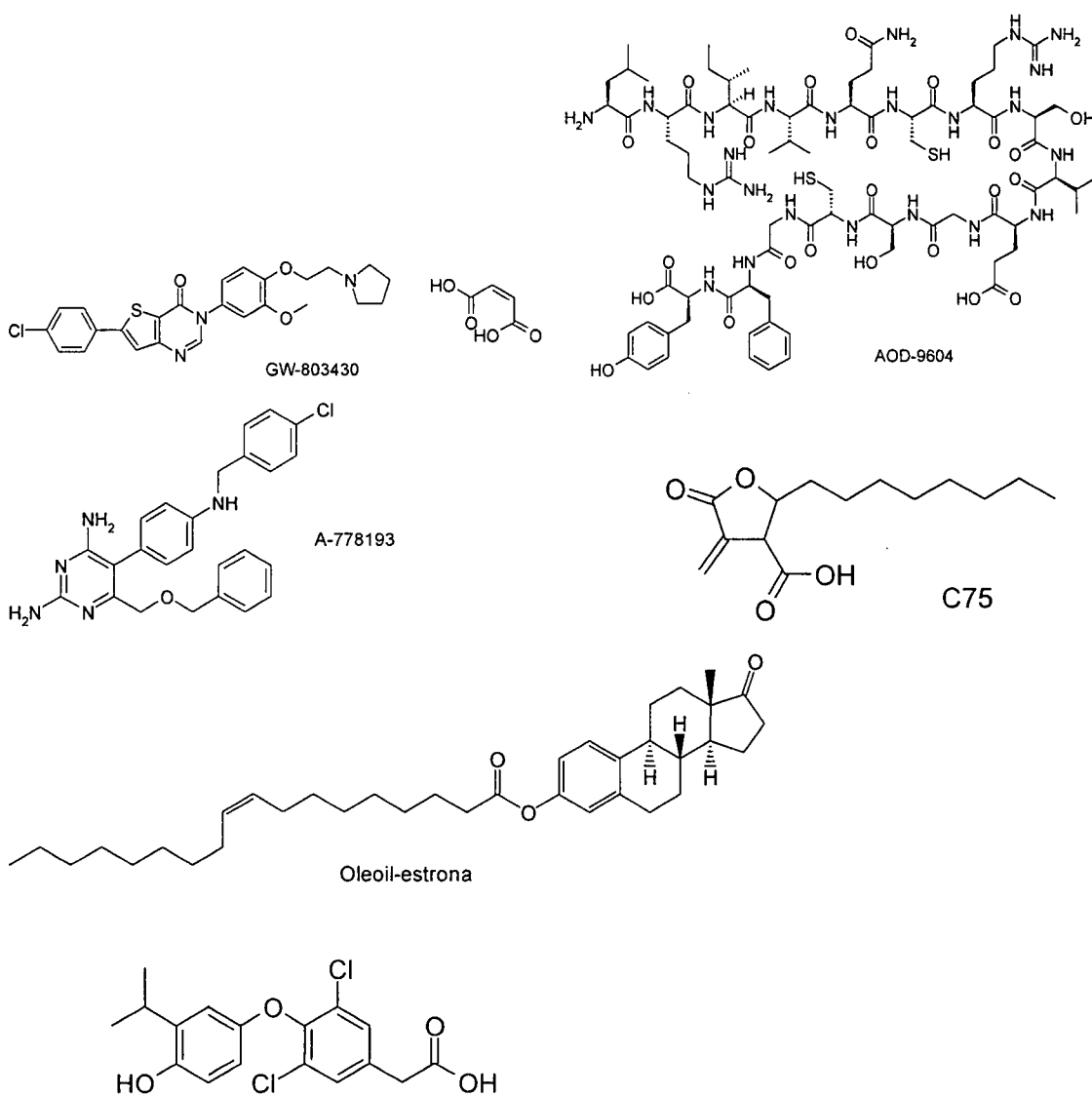


ATC-0175



T-226296

- 39 -



5

La actividad de los compuestos de fórmula I de la invención se ensayó en el siguiente sistema de ensayo enzimático:

Ensayo de inhibición de la EL:

10

La EL es liberada en forma de una proteína secretora en concentración elevada en el medio de cultivo celular (medio acondicionado) por líneas de células recombinantes (CHO, HEK293). Éste se emplea en forma de disolución enzimática después de concentración.

15

Ensayo de actividad de la EL

El sustrato específico para fosfolipasa, la 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina, (fabricante Molecular Probes) se utiliza para caracterizar la actividad enzimática de la lipasa endotelial y el efecto de los inhibidores. La hidrólisis del enlace éster A1 de este fosfolípido por la enzima libera un ácido graso marcado con el colorante fluorescente Bodipy que puede detectarse después de la separación por cromatografía de capa fina en una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck) o directamente en el recipiente de reacción midiendo la fluorescencia.

La solución de sustrato se prepara disolviendo 100 µg de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfo-colina (fabricante Molecular Probes) en 100 µl de DMSO y poniendo la solución en 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) en 393 µl de cloroformo que contiene 20 mg/ml de DOP-colina (1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina). Se transfieren 39,3 µl de esta mezcla de lípidos a un nuevo recipiente de reacción. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de lípidos se disuelve en 4 ml de TRIS-HCl 200 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH = 7,4, mediante tratamiento con ultrasonidos dos veces. La posterior reacción enzimática tiene lugar a 37°C durante 90 minutos. Para este propósito, se incuban 20 µl de la solución de sustrato con 2 µl de inhibidor de concentración apropiada (disuelto en DMSO al 10%, usando solución de DMSO a una concentración de 10% para el control) y 2 µl de solución enzimática (medio acondicionado). Después, se cargan 4 µl de la mezcla de ensayo sobre una placa de HPTLC (gel de sílice 60, Merck), y el colorante fluorescente liberado se separa para la detección con un eluyente (dietiléter:bencina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Después de la evaporación del eluyente, la placa se lee en un escáner de fluorescencia. Se observa una liberación incrementada del colorante fluorescente en la reacción no inhibida como medida de la actividad enzimática.

La actividad enzimática se reduce como una función de la concentración de inhibidor usada, y la concentración de inhibidor con la que se observa una actividad enzimática mitad de la máxima se denomina CI_{50} .

En estos ensayos, los compuestos de los ejemplos mostraron los siguientes valores CI_{50} :

- 41 -

Ejemplo	CI ₅₀ [μM] de EL	Ejemplo	CI ₅₀ [μM] de EL
1	0,005	21	0,059
2	0,147	23	0,044
3	0,145	24	0,039
4	0,0005	28	0,059
5	0,008	29	0,143
6	0,143		
7	0,083		
8	0,047		
9	0,037		

Otros modelos de ensayo

Mediante diferentes modelos de ensayo se puede ensayar la aplicabilidad de los compuestos de la invención como principio activo farmacéutico. En lo sucesivo se dan descripciones de dichos modelos de ensayo a modo de ejemplo.

Solubilidades en sistemas acuosos

La solubilidad adecuada de una sustancia en sistemas disolventes acuosos es un prerequisite importante para un efecto farmacológico (reproducibile). Las solubilidades en sistemas acuosos pueden determinarse por diversos métodos. Son ejemplos adecuados los métodos de precipitación en solución ("solubilidad cinética") y métodos que investigan la disolución de una muestra sólida hasta que se establece un equilibrio ("solubilidad termodinámica").

a) Solubilidad cinética

Una solución en DMSO del compuesto de ensayo (2,5 mM; 0,5 μl) se pipetea en 200 μl de una solución de ensayo acuosa (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato, 10x, 1M, Sigma, ajustada a 10 mM, pH 7,4) en una placa de microtitulación de 96 pocillos, y la turbidez se mide a la concentración teórica resultante para el compuesto de ensayo de 6,25 μM usando un nefelómetro (por ejemplo, Nephelostar Galaxy, BMG Labtech). La concentración del compuesto de ensayo en la solución de ensayo acuosa se eleva después a un valor teórico de 12,5 μM añadiendo solución de DMSO adicional (2,5 mM; 0,5 μl), y se repite la medición de turbidez. Otras adiciones

de soluciones de DMSO (1 μ l, 2,5 mM; 0,5 μ l, 10 mM; después 9x 1 μ l, 10 mM que dan como resultado concentraciones teóricas de 25 μ M, 50 μ M, 100 μ M, 150 μ M, 200 μ M, 250 μ M, 300 μ M, 350 μ M, 400 μ M, 450 μ M y 500 μ M) con mediciones de turbidez entre ellas completan el proceso de medición.

- 5 Evaluación: Los valores de turbidez del nefelómetro se representan frente a la concentración teórica del compuesto de ensayo en la solución de ensayo acuosa. Tan pronto como se detecta una turbidez significativa (por ejemplo, 5 veces por encima del valor de control de la solución de ensayo acuosa) a una concentración teórica, el nivel de concentración por debajo de éste se establece como el límite de solubilidad del compuesto de ensayo en la solución de ensayo. De esta manera, el intervalo de medición máximo posible se presenta como valores <6,25 μ M, 6,25 – 500 μ M y >500 μ M.

- 10 Los compuestos preferidos de la invención muestran una solubilidad cinética en tampón fosfato (pH 7,4) de al menos 12,5 μ M; más preferiblemente de al menos 50 μ M y aún más preferiblemente de al menos 250 μ M.

b) Solubilidad termodinámica

- La absorción UV integrada a partir de la medición de HPLC UV de diluciones seriadas del compuesto de ensayo en DMSO (500 μ M, 100 μ M, 50 μ M, 10 μ M y 1 μ M) muestra una correlación lineal con la concentración en una línea de calibrado. El compuesto de ensayo (500 μ g) se agita junto con la solución de ensayo acuosa (250 μ l) en un recipiente cerrado (capacidad: 1,5 ml) durante 16 horas (termoagitador Eppendorf, 1400 rpm, 25°C, con tapa para protegerlo de la luz). La muestra se centrifuga después a una velocidad rotacional máxima, y el líquido sobrenadante finalmente se filtra. Una muestra del líquido sobrenadante filtrado se analiza directamente por medición de HPLC UV (véase antes). Otra muestra más se analiza después de la dilución (1 parte en volumen del líquido sobrenadante, 39 partes en volumen de solución de ensayo).

- 30 Evaluación: La concentración del compuesto de ensayo en el líquido sobrenadante no diluido se calcula a partir de las absorciones UV integradas resultantes de las muestras de líquido sobrenadante basándose en las líneas de calibrado construidas y se establece como solubilidad del compuesto de ensayo en la solución de ensayo acuosa respectiva.

- 35 Los ejemplos de soluciones de ensayo acuosas son agua desionizada o tampón fosfato acuoso con diversos valores de pH (por ejemplo, pH 1,2; pH 4,0;

- 43 -

pH 6,8; pH 7,4; pH 9,0) que pueden prepararse a partir de la solución comercial (solución salina tamponada con fosfato, 10x, Sigma) por dilución y ajuste con solución de ácido fosfórico o hidróxido sódico por métodos convencionales.

Los compuestos preferidos de la invención muestran una solubilidad en tampón fosfato (pH 7,4) de al menos 12,5 μM ; más preferiblemente de al menos 50 μM y aún más preferiblemente de al menos 250 μM .

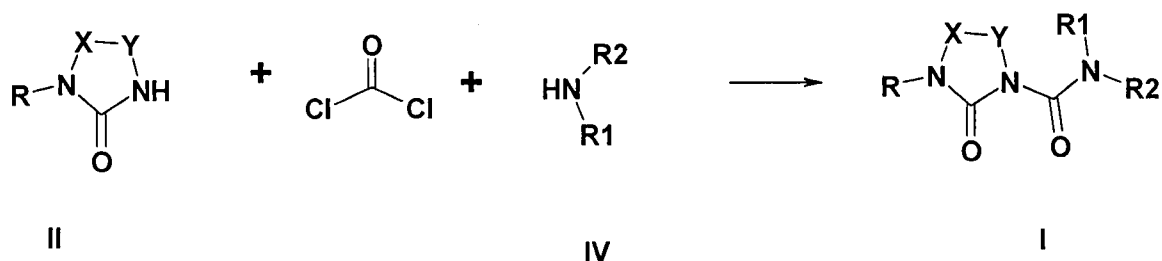
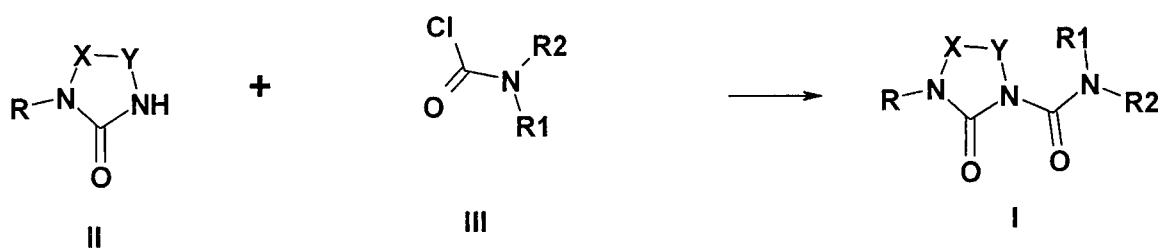
Estabilidad metabólica

La estabilidad metabólica se determina incubando el compuesto de ensayo (5 μM) con fracciones microsomales de hígado (1 mg/ml de proteína con BSA al 0,1% p/v; NADPH 1 mM, DMSO al 0,5%) a 37°C. El análisis en un tiempo de incubación de 0 y 20 minutos tiene lugar por medio de LCMS/MS. Se encuentran otras descripciones del sistema de ensayo y referencias del procedimiento experimental en Plant, N., *Drug Discovery Today* 2004, 9(7), 328-336 and Lau, Y.Y. et al., *Pharmaceutical Res.* 2002, 19(11), 1606-1610.

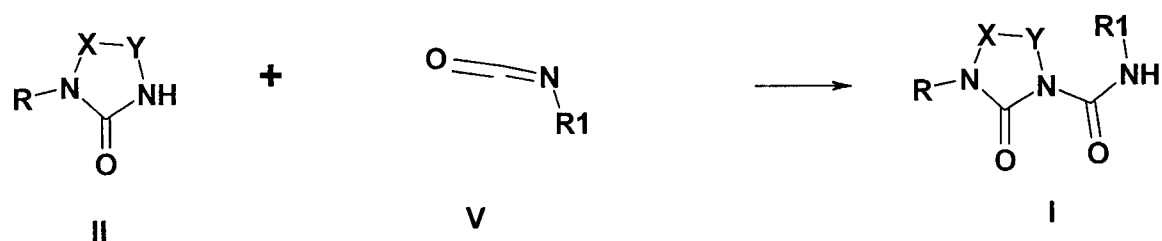
Procedimientos de preparación

Los compuestos de la invención de fórmula I se preparan por métodos conocidos, p. ej. por acilación de derivados de imidazolidina sustituidos o no sustituidos con cloruros de carbamoilo III (método A), o en dos etapas haciendo reaccionar derivados de imidazolidina II con fosgeno o equivalentes tales como clorocarbonato de triclorometilo, carbonato de ditriclorometilo o cloroformiato de 4-nitrofenilo, y haciendo reaccionar el derivado de ácido imidazolidinacarboxílico resultantes después con aminas IV (método B). De la misma forma, se pueden hacer reaccionar los derivados de imidazolidina II con los isocianatos adecuados V $\text{R}^1\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ (método C).

30



5



Los radicales R (distintos de hidrógeno) también se pueden introducir posteriormente por alquilación de los compuestos I (con R = hidrógeno) por procedimientos descritos en la bibliografía.

Los radicales R del tipo $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}_1\text{R}_2$ se pueden introducir por los métodos A, B o C mencionados anteriormente. Esto puede tener lugar usando los componentes IVa (HNR_1R_2) y fosgeno, o III o Va ($\text{O}=\text{C}=\text{NR}_1$) con un exceso de más de 2 veces, comparado con los compuestos de partida II.

Los compuestos de fórmula I obtenidos por el procedimiento descrito antes, se pueden separar por métodos de separación conocidos tales como, por ejemplo, por métodos de cristalización o cromatográficos. De esta forma se pueden separar, por ejemplo, los derivados de imidazolidina monosustituídos de los disustituídos.

Dado que en estas reacciones se liberan habitualmente ácidos, es aconsejable añadir bases tales como piridina, trietilamina, solución de hidróxido de sodio o carbonatos de metales alcalinos como promotores. Las reacciones se pueden llevar a cabo en amplios intervalos de temperaturas. Se ha demostrado que habitualmente es ventajoso trabajar desde 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente utilizado. Son ejemplos de disolventes empleados cloruro de metileno, THF, DMF, tolueno, acetato

de etilo, n-heptano, dioxano, éter dietílico o piridina. Se ha demostrado que también son útiles bases fuertes tales como hidruro de litio, hidruro sódico o terc-butóxido potásico en disolventes apróticos tales como THF o DMF, cuando se trabaja en condiciones anhidras.

- 5 Los derivados de imidazolidina usados como compuestos de partida II están disponibles en el comercio o se pueden preparar por procedimientos descritos en la bibliografía (A. Boeijen; J. W. A. Kruijtzter, R. M. J. Liskamp, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998 (8), 2375-2380; J. C. Hodges, S. Klutchko, US 5308853).

- 10 Los ejemplos que se ofrecen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

La identidad de los compuestos se comprobó por espectrometría de masas.

Ejemplos

- 15 Ejemplo 1:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-hexilcarboxamida

- 20 Se disolvieron 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianatoheptano (80,3 mg, 0,63 mmol) y, si era necesario, una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en 10 ml de tolueno y 0,5 ml de piridina y se agitaron a 115°C durante 6 h. Después, se añadieron otros 80 mg de 1-isocianatoheptano, y la mezcla se agitó a 115°C durante 6 h más. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo y H₂O, y las fases orgánicas se lavaron dos veces con agua, se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 11,3 mg (7%), M+H⁺: 318,14.

25

Ejemplo 2:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-(2-metilbencil)carboxamida

- 30 Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianatometil-2-metilbenceno (92,9 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 54 mg (30%), M+H⁺: 338,17.

Ejemplo 3:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-((S)-indan-1-il)carboxamida

- 35 Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y (S)-1-isocianatoindano (100,4 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 95 mg (52%), M+H+: 350,19.

Ejemplo 4:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-((R)-indan-1-il)carboxamida

- 5 Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y (R)-1-isocianatoindano (100,4 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 48 mg (26%), M+H+: 350,19.

Ejemplo 5:

- 10 3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carboxamida

Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianato-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (109,3 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 60 mg (31%), M+H+: 364,16.

- 15 Ejemplo 6:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-(2-tiofen-2-iletil)carboxamida

Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 2-(2-isocianatoetil)tiofeno (96,7 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 53,5 mg (30%), M+H+: 344,08.

20

Ejemplo 7:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-heptilcarboxamida

- Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianatoheptano (89,1 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 25 63,8 mg (37%), M+H+: 332,20.

Ejemplo 8:

3-Metil-2,5-dioxoimidazolidina-1-hexilcarboxamida

- Se hicieron reaccionar 1-metilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,876 mmol) y 1-isocianatohexano (133,8 mg, 1,05 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 30 43,2 mg (20%), M+H+: 242,15.

Ejemplo 9:

3,4,4-Trimetil-2,5-dioxoimidazolidina-1-hexilcarboxamida

- 35 Se hicieron reaccionar 1,5,5-trimetilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,70 mmol)

y 1-isocianatohexano (107,4 mg, 0,84 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 31,5 mg (17%), M+H+: 270,17.

Ejemplo 10:

5 3-Bencil-2,4-dioxoimidazolidina-1-hexilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 3-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianatohexano (80,2 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 19,3 mg (12%), M+H+: 318,15.

10 Ejemplo 11:

3-Bencil-2,4-dioxoimidazolidina-1-(2-metilbencil)carboxamida

Se hicieron reaccionar 3-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianatometil-2-metilbenceno (92,9 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 75,3 mg (42%), M+H+: 338,14.

15

Ejemplo 12:

3-Bencil-2,4-dioxoimidazolidina-1-heptilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 3-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianatoheptano (89,1 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 48 mg (28%), M+H+: 332,17.

20

Ejemplo 13:

3-Bencil-2,4-dioxoimidazolidina-1-(2-tiofen-2-iletil)carboxamida

Se hicieron reaccionar 3-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 2-(2-isocianatoetil)tiofeno (96,7 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 34,5 mg (19%), M+H+: 354,17.

25

Ejemplo 14:

5,5-Dimetil-2,4-dioxoimidazolidina-1-hexilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 5,5-dimetil-3-morfolin-4-ilmetilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,44 mmol) y 1-isocianatohexano (56 mg, 0,44 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 8 mg (7%), M+H+: 256,21.

30

Ejemplo 15:

3-(5,5-Dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidina-1-hexilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 3-(5,5-dimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,416 mmol) y 1-isocianatohexano (52,9 mg, 0,416 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 6 mg (4%), M+H+: 368,25.

Ejemplo 16:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-pentilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) y 1-isocianatopentano (71,4 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 15 mg (9%), M+H+: 304,18.

Ejemplo 17:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-ciclohexilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) e isocianatociclohexano (79 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 22 mg (13%), M+H+: 316,18.

Ejemplo 18:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-ciclohexilmetilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) e isocianatometilciclohexano (87,8 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 36,8 mg (21%), M+H+: 330,18.

Ejemplo 19:

3-Bencil-2,5-dioxoimidazolidina-1-bencilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 1-bencilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,526 mmol) e isocianatometilbenceno (84 mg, 0,63 mmol) de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 39,8 mg (23%), M+H+: 324,14.

Ejemplo 20:

3-Butil-2,5-dioxoimidazolidina-1-hexilcarboxamida

Se hicieron reaccionar 1-butilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,64 mmol) y 1-isocianatohexano (97,7 mg, 0,768 mmol) en DMF de forma análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 9 mg (5%), M+H+: 284,50.

Ejemplo 21:

3-Butil-2,5-dioxoimidazolidina-1-heptilcarboxamida

- 5 Se hicieron reaccionar 1-butilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,64 mmol) y 1-isocianatoheptano (108,5 mg, 0,768 mmol) en DMF de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 15 mg (8%), M+H+: 298,18.

Ejemplo 22:

- 10 3-Butil-2,5-dioxoimidazolidina-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carboxamida

Se hicieron reaccionar 1-butilimidazolidin-2,4-diona (100 mg, 0,64 mmol) y 1-isocianato-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (133 mg, 0,768 mmol) en DMF de forma análoga al ejemplo 1. Rendimiento: 24,3 mg (12%), M+H+: 330,17.

- 15 Ejemplo 23:

1,3-Dioxohexahidroimidazo[1,5-a]piridina-2-hexilcarboxamida

a) Tetrahydroimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diona

- 20 Se disolvió hidrocloreuro de pipercolinacarboxilato de metilo (1 g, 5,567 mmol) en agua, y a temperatura ambiente, se añadió gota a gota cianato potásico (452 mg, 5,567 mmol) en 2 ml de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se volvió a añadir gota a gota cianato potásico (130 mg) en 2 ml de agua, y la agitación se continuó durante 3 h. La solución de la reacción se acidificó con ácido clorhídrico, se concentró y se agitó con un poco de agua. El sólido se filtró con succión y se secó.
- 25 Rendimiento: 191 mg (22%), M+H+: 155,10. Se podía aislar más producto repitiendo el tratamiento final.

b) 1,3-Dioxohexahidroimidazo[1,5-a]piridina-2-hexilcarboxamida

- 30 Se agitaron la tetrahydroimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diona (690 mg, 4,476 mmol) e isocianato-hexano (1,5 ml, 10,3 mmol, adición en varias porciones) en 30 ml de dioxano a 80°C durante 3 h y a 110°C durante 5 h. A la concentración le siguió la purificación por HPLC preparativa (PR18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%). Rendimiento: 23 mg (2%), M+H+: 282,20.

Ejemplo 24:

- 35 1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahydroimidazo[1,5-b]isoquinolina-2-hexilcarboxamida

La 10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-diona se preparó a partir de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo de forma análoga al ejemplo 23 (rendimiento: 85%) y después se hicieron reaccionar 1,48 mmol como se describe en el ejemplo 23 con isocianatohexano. Rendimiento: 61 mg (12%), M+H+: 330,20.

5

Ejemplo 25:

1,3-Dioxohexahidroimidazo[1,5-a]piridina-2-(2-metilbencil)carboxamida

La tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diona se hizo reaccionar con 1-isocianatometil-2-metilbenceno de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 12%, M+H+: 302,23.

10

Ejemplo 26:

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahidroimidazo[1,5-b]isoquinolina-2-((S)-indan-1-il)carboxamida

15

La 10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolina-1,3-diona se hizo reaccionar con (S)-1-isocianatoindano de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 5%, M+H+: 362,11.

Ejemplo 27:

20

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahidroimidazo[1,5-b]isoquinolina-2-((R)-indan-1-il)carboxamida

La 10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-diona se hizo reaccionar con (R)-1-isocianatoindano de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 6%, M+H+: 362,13.

25

Ejemplo 28:

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahidroimidazo[1,5-b]isoquinolina-2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carboxamida

30

La 10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-diona se hizo reaccionar con 1-isocianato-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 8%, M+H+: 376,12.

Ejemplo 29:

35

1,3-Dioxo-1,5,10,10a-tetrahidroimidazo[1,5-b]isoquinolina-2-metilbencil-carboxamida

La 10,10a-dihidro-5H-imidazo[1,5-b]isoquinolin-1,3-diona se hizo reaccionar con 1-isocianatometil-2-metilbenceno de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 2%, M+H+: 350,12.

5 Ejemplo 30:

1,3-Dioxohexahidroimidazo[1,5-a]piridina-2-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)carboxamida

La tetrahydroimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diona se hizo reaccionar con (S)-1-isocianato1,2,3,4-tetrahidronaftaleno de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 10 24%, M+H+: 328,16.

Ejemplo 31:

1,3-Dioxohexahidroimidazo[1,5-a]piridina-2-((S)-indan-1-il)carboxamida

La tetrahydroimidazo[1,5-a]piridin-1,3-diona se hizo reaccionar con (S)-1-isocianatoindano de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 9%, M+H+:314,14. 15

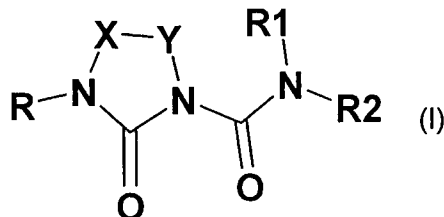
Ejemplo 32:

1,3-Dioxohexahidroimidazo[1,5-a]piridina-2-((R)-indan-1-il)carboxamida

La tetrahydroimidazo[1,5-a]piridina-1,3-diona se hizo reaccionar con (R)-1-isocianatoindano de forma análoga al ejemplo 23. Rendimiento: 18%, M+H+: 314,14. 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en la que los significados son:

- 5 X, Y de igual o diferente modo $-C(R3)(R4)-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, en la que al menos uno de X o Y es $-(C=O)-$ o $-(C=S)-$; pero ambos no pueden ser simultáneamente $-(C=O)-$ o $-(C=S)-$; o X e Y juntos son $C(R3)=C(R3)$;
- R hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_1-C_5), $(CR5R6)_m-O(R7)$, alquilo(C₁-C₃)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heterociclo, alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₄)-heteroarilo, alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo(C₅-C₁₂), en los
- 10 que el cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo pueden estar sustituidos una más veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alquenilo(C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), alquilen(C₀-C₈)-arilo, O-alquilen(C₀-C₈)-arilo, S-arilo, alquilen(C₀-C₈)-heteroarilo, N(R5)(R6), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R5)(R6), N(R5)CO(R6), N(R5)SO₂(R6), CO(R5), (CR5R6)_m-O(R7), O-CO-N(R5)(R6), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-
- 15 alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R5)(R6), en los que el arilo y heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con
- 20 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquinilo (C₂-C₆), N(R8)(R9), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R8)(R9), N(R8)CO(R9), N(R8)SO₂(R9), CO(R8), (CR8R9)_m-O(R10), O-CO-N(R8)(R9), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-
- 25 CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-
- 30

N(R8)(R9);

m, m', m''

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

R5, R6, R7, R8, R9, R10

de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);5 o -(C=O)-NR_{1a}R_{2a};o -(C=O)-O-R_{1b};

o

R y X para X = -C(R₃)(R₄)- forman un sistema anular monocíclico, de 4 a 7

miembros, saturado o parcialmente insaturado o un sistema anular

10 bicíclico, de 8 a 14 miembros, saturado o parcialmente insaturado,

cuyos miembros individuales de los sistemas anulares se pueden

sustituir por uno a tres átomos o grupos de átomos de la serie -CHR₁₁-,-CR₁₁R₁₂-, -(C=R₁₁)-, =C(R₁₁)-, -NR₁₁-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-,-SO₂-, con la condición de que dos unidades de la serie -O-, -S-, -SO-,15 -SO₂- no pueden ser adyacentes;R₁₁, R₁₂ de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo, cicloalquilo(C₃-C₁₂), alquilen(C₁-C₄)-arilo, alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₁₂);

en los que el arilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-20 alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆),halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alquenilo(C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), N(R₁₃)(R₁₄), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂,SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R₁₃)(R₁₄),25 N(R₁₃)CO(R₁₄), N(R₁₃)SO₂(R₁₄), CO(R₁₃), (CR₁₃R₁₄)_n-O(R₁₅), O-CO-N(R₁₃)(R₁₄), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R₁₃)(R₁₄);

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

R₁₃, R₁₄, R₁₅ de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);30 R₁, R_{1a}, R_{1b} de igual o diferente modo alquilo (C₅-C₁₆), CH₂-arilo, alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, CH₂-cicloalquilo(C₅-C₁₂), en los que el arilo, heteroarilo o

cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con F, Cl, Br, I,

OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄), O-35 halógenoalquilo(C₂-C₄), alquenilo (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-

5 cicloalquilo(C₃-C₈), alquino (C₂-C₆), alquilen(C₀-C₈)-arilo, O-alquilen(C₀-C₈)-arilo, S-arilo, alquilen(C₀-C₈)-heteroarilo, N(R16)(R17), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R16)(R17), N(R16)CO(R17), N(R16)SO₂(R17), CO(R16), (CR16R17)_o-O(R18), O-CO-N(R16)(R17), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R16)(R17), en los que el arilo o heteroarilo a su vez pueden estar sustituidos una o más veces con

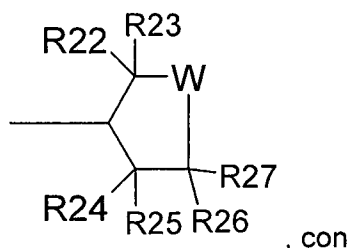
10 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquino (C₂-C₆), N(R19)(R20), SO₂-CH₃, SF₅, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R19)(R20), N(R19)CO(R20), N(R19)SO₂(R20), CO(R19), (CR19R20)_o-O(R21), O-CO-N(R19)(R20), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R19)(R20);

o, o' 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

20 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);

o un radical de fórmula Ia



W -C(R28)(R29)-, -C(R28)(R29)-C(R28a)(R29a)-, -C(R28)(R29)-O-

R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R28a, R29a

25 de igual o diferente modo hidrógeno, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalquino (C₃-C₈), alquino (C₂-C₆), N(R30)(R31), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R30)(R31), N(R30)CO(R31), N(R30)SO₂(R31),

30

- 55 -

CO(R30), (CR30R31)_p-O(R32), O-CO-N(R30)(R31), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R30)(R31);

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

5 R30, R31, R32 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);

o

R22 y R28 o R23 y R29 junto con los átomos de carbono que los llevan forman un sistema anular monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por -CHR33-, -CR33R34-,

10 =(C-R33)-;

o

R24 y R26 o R25 y R27 junto con los átomos de carbono que los llevan forman un sistema anular monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por -CHR33-, -CR33R34-,

15 =(C-R33)-;

R33, R34 de igual o diferente modo F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo(C₁-C₆), O-alcoxi(C₁-C₄)-alquilo(C₁-C₄), S-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), halógenoalquilo (C₂-C₄)-, O-halógenoalquilo(C₂-C₄), alqueno(C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), O-cicloalquilo(C₃-C₈), alquino(C₂-C₆), N(R35)(R36), SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R35)(R36), N(R35)CO(R36), N(R35)SO₂(R36), CO(R35), (CR35R36)_q-O(R37), O-CO-N(R35)(R36), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R35)(R36);

20

25

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

R35, R36, R37 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);

R2, R2a de igual o diferente modo hidrógeno; alquilo (C₁-C₆);

R3, R4 de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), bencilo;

30 las formas tautómeras del compuesto y las sales fisiológicamente toleradas del mismo; con la condición de que R1 no es pentilo, CH₂-fenilo, -CH₂-(2-Cl-fenilo), ciclohexilo, -(2-metilciclohexilo) si X = CH₂, Y = CO, R = metilo, R2 = H.

2. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, en la que R2 es
35 hidrógeno.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que
- Y es $-(C=O)-$ y
- X es $-C(R3)(R4)-$;
- o
- 5 X es $-(C=O)-$ y
- Y es $-C(R3)(R4)-$;
- R es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), halógenoalquilo (C_1-C_3), $(CR5R6)_m-O(R7)$, fenilo, heterociclo, alquilen(C_1-C_4)-fenilo, alquilen(C_1-C_4)-heteroarilo, alquilen(C_1-C_4)-cicloalquilo(C_5-C_{12}), en los que el cicloalquilo, fenilo, heterociclo o heteroarilo
- 10 pueden estar sustituidos una o más veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), halógenoalquilo (C_2-C_4), O-halógenoalquilo(C_2-C_4), alqueno(C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), alquino (C_2-C_6), alquilen(C_0-C_8)-arilo, O-alquilen(C_0-C_8)-arilo, S-arilo, alquilen(C_0-C_8)-heteroarilo, $N(R5)(R6)$, SO_2-CH_3 ,
- 15 SO_2-NH_2 , SF_5 , $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R5)(R6)$, $N(R5)CO(R6)$, $N(R5)SO_2(R6)$, $CO(R5)$, $(CR5R6)_m-O(R7)$, O-CO- $N(R5)(R6)$, O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-O-alquilo(C_1-C_6), O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO- $N(R5)(R6)$, en los que el arilo o heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con
- 20 F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), alquino (C_2-C_6), $N(R8)(R9)$, SO_2-CH_3 , SF_5 , $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R8)(R9)$, $N(R8)CO(R9)$, $N(R8)SO_2(R9)$, $CO(R8)$, $(CR8R9)_m-O(R10)$, O-CO- $N(R8)(R9)$, O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-O-alquilo(C_1-C_6), O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO- $N(R8)(R9)$;
- 25 m, m', m'' son 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R5, R6, R7, R8, R9, R10
- 30 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_8);
- o $-(C=O)-NR1aR2a$;
- o $-(C=O)-O-R1b$;
- o
- R y X para $X = -C(R3)(R4)-$ forman un sistema anular monocíclico de 5 a 7 miembros,
- 35 saturado o un sistema anular bicíclico de 8 a 14 miembros, parcialmente

- insaturado, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por uno a tres átomos o grupos de átomos de la serie $-\text{CHR}_{11}-$, $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$, $-(\text{C}=\text{R}_{11})-$, $-\text{NR}_{11}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-$, con la condición de que dos unidades de la serie $-\text{O}-$ no pueden ser adyacentes;
- 5 R_{11} , R_{12} de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), fenilo, cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquilen(C_1-C_4)-fenilo, alquilen(C_1-C_3)-cicloalquilo(C_3-C_{12});
 en los que el fenilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_2-C_4), O-halógenoalquilo(C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), $\text{N}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$, SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , SF_5 , COOH , $\text{COO}-$ alquilo(C_1-C_6), $\text{CON}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$, $\text{N}(\text{R}_{13})\text{CO}(\text{R}_{14})$, $\text{N}(\text{R}_{13})\text{SO}_2(\text{R}_{14})$, $\text{CO}(\text{R}_{13})$, $(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_n-\text{O}(\text{R}_{15})$, O-CO-N(R_{13})(R_{14}), O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-O-alquilo(C_1-C_6), O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-N(R_{13})(R_{14});
- 10 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- R_{13} , R_{14} , R_{15} son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo (C_1-C_6);
- R_1 , R_{1a} , R_{1b} son de igual o diferente modo alquilo (C_5-C_{12}), $-\text{CH}_2$ -fenilo, alquilen(C_1-C_2)-heteroarilo, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo(C_5-C_{12}), cicloalquilo (C_5-C_6), en los que
- 20 el fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), halógenoalquilo (C_2-C_4), O-halógenoalquilo(C_2-C_4), alquenilo (C_2-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), O-cicloalquilo(C_3-C_8), alquinilo (C_2-C_6), alquilen(C_0-C_8)-fenilo, O-alquilen(C_0-C_8)-fenilo, S-fenilo, alquilen(C_0-C_8)-heteroarilo, $\text{N}(\text{R}_{16})(\text{R}_{17})$, SO_2-CH_3 , SO_2-NH_2 , SF_5 , COOH , $\text{COO}-$ alquilo(C_1-C_6), $\text{CON}(\text{R}_{16})(\text{R}_{17})$, $\text{N}(\text{R}_{16})\text{CO}(\text{R}_{17})$, $\text{N}(\text{R}_{16})\text{SO}_2(\text{R}_{17})$, $\text{CO}(\text{R}_{16})$, $(\text{CR}_{16}\text{R}_{17})_o-\text{O}(\text{R}_{18})$, O-CO-N(R_{16})(R_{17}), O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-O-alquilo(C_1-C_6), O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-OH, O-CO-alquilen(C_1-C_6)-CO-N(R_{16})(R_{17}), en los que el fenilo o heteroarilo pueden estar a su vez
- 25 sustituidos una o más veces con
- F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), O-alcoxi(C_1-C_4)-alquilo(C_1-C_4), S-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), $\text{N}(\text{R}_{19})(\text{R}_{20})$, SO_2-CH_3 , SF_5 , COOH , $\text{COO}-$ alquilo(C_1-C_6), $\text{CON}(\text{R}_{19})(\text{R}_{20})$, $\text{N}(\text{R}_{19})\text{CO}(\text{R}_{20})$, $\text{N}(\text{R}_{19})\text{SO}_2(\text{R}_{20})$,
- 30
- 35

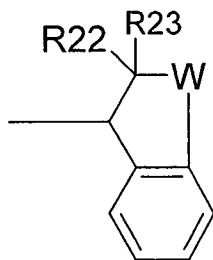
- 58 -

CO(R19), (CR19R20)_o-O(R21), O-CO-N(R19)(R20), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-OH, O-CO-alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R19)(R20);

o, o' son 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

5 R16, R17, R18, R19, R20, R21

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);
o un radical de fórmula Ib



10 4. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 3, en la que

Y es -(C=O)- y

X es -C(R3)(R4)-;

o

X es -(C=O)- y

15 Y es -C(R3)(R4)-;

R es hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), (CR5R6)_m-O(R7), fenilo, -CH₂-fenilo, en los que el fenilo puede estar sustituido una o dos veces con F, Cl, Br, CF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), O-halógenoalquilo(C₂-C₄), N(R5)(R6), SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CON(R5)(R6), CO(R5), (CR5R6)_m-O(R7),

20 m, m' son 0, 1, 2, 3;

R5, R6, R7

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₈);

o

25 R y X para X = -C(R3)(R4)- forman un sistema anular monocíclico, de 6 miembros, saturado o un sistema anular bicíclico de 9 a 11 miembros, parcialmente insaturado, cuyos miembros individuales se pueden sustituir por uno a dos átomos o grupos de átomos de la serie -CHR11-, -CR11R12-, -(C=R11)-, =C(R11)-;

30 R11, R12 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆);

R1 es alquilo (C₅-C₈), -CH₂-fenilo, alquilen(C₁-C₂)-heteroarilo, en el que el

- 59 -

heteroarilo se selecciona del grupo de tiofeno, benzotiofeno, piridina, pirazol, $-\text{CH}_2\text{-cicloalquilo}(\text{C}_5\text{-C}_7)$, cicloalquilo ($\text{C}_5\text{-C}_6$), en los que el fenilo, heteroarilo o cicloalquilo pueden estar sustituidos una o más veces con F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilen($\text{C}_0\text{-C}_8$)-fenilo, O-alquilen($\text{C}_0\text{-C}_8$)-fenilo, alquilen($\text{C}_0\text{-C}_8$)-heteroarilo, $\text{N}(\text{R}16)(\text{R}17)$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, COOH , $\text{COO-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{CON}(\text{R}16)(\text{R}17)$, $\text{CO}(\text{R}16)$, $(\text{CR}16\text{R}17)_\text{o}\text{-O}(\text{R}18)$, en los que el fenilo o heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con

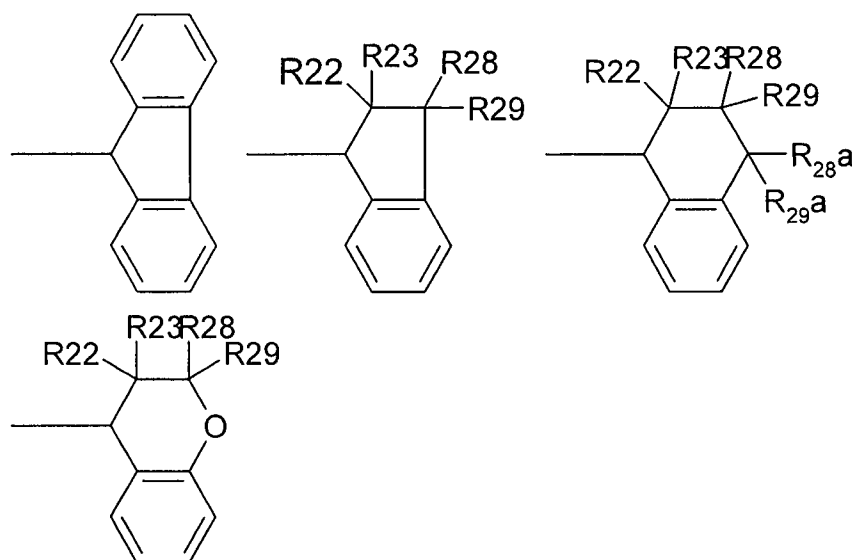
F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), COOH , $\text{COO-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{CON}(\text{R}19)(\text{R}20)$, $\text{CO}(\text{R}19)$, $(\text{CR}19\text{R}20)_\text{o}\text{-O}(\text{R}21)$;

o, o' son 0, 1, 2, 3;

R16, R17, R18, R19, R20, R21

son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$);

o un radical del grupo



R22, R23, R28, R29, R28a, R29a son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), preferiblemente hidrógeno y metilo;

R2 es hidrógeno;

R3, R4 son de igual o diferente modo hidrógeno, metilo.

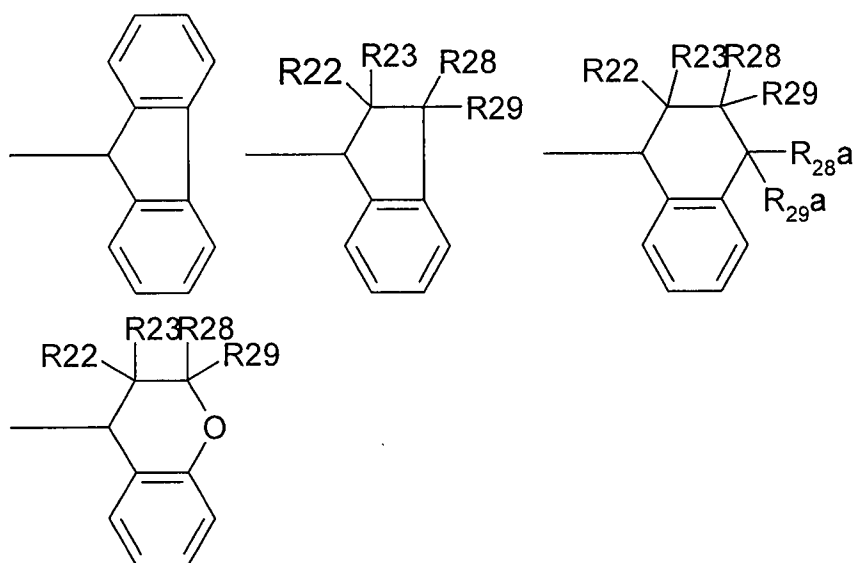
5. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Y es $-(\text{C}=\text{O})-$ y

X es $-\text{C}(\text{R}3)(\text{R}4)-$;

o

- X es $-(C=O)-$ y
- Y es $-C(R3)(R4)-$;
- R es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), $(CR5R6)_m-O(R7)$, $-CH_2$ -fenilo, en el que el fenilo puede estar sustituido una o dos veces con F, Cl, Br, CF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), O-halógenoalquilo(C_2-C_4), $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R5)(R6)$, $CO(R5)$, $(CR5R6)_m-O(R7)$,
- 5 m, m' son 0, 1, 2, 3;
- R5, R6, R7 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_4);
- 10 o
- R y X para $X = -C(R3)(R4)-$ forman un sistema anular monocíclico, de 6 miembros saturado el cual puede tener un núcleo de benceno condensado, cuyos miembros individuales de los sistemas anulares se pueden sustituir por uno a dos grupos de átomos de la serie $-CHR11-$, $-CR11R12-$, $-(C=R11)-$, $=C(R11)-$;
- 15 R11, R12 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_6);
- R1 es alquilo (C_5-C_8), $-CH_2$ -fenilo, alquilen(C_1-C_2)-heteroarilo, en el que el heteroarilo se selecciona del grupo de tiofeno, benzotiofeno, $-CH_2$ -ciclohexilo, ciclohexilo, en los que el fenilo, heteroarilo o ciclohexilo pueden estar sustituidos una o dos veces con F, Cl, OH, CF_3 , OCF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilen(C_0-C_1)-fenilo, O-fenilo, alquilen(C_0-C_1)-heteroarilo, $N(R16)(R17)$, $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R16)(R17)$, $CO(R16)$, $(CR16R17)_o-O(R18)$, en los que el fenilo o heteroarilo pueden estar a su vez sustituidos una o más veces con
- 20 F, Cl, OH, CF_3 , O-alquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), $COOH$, COO -alquilo(C_1-C_6), $CON(R19)(R20)$, $CO(R19)$, $(CR19R20)_o-O(R21)$;
- 25 o, o' son 0, 1, 2, 3;
- R16, R17, R18, R19, R20, R21 son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C_1-C_8);
- 30 o un radical del grupo



R22, R23, R28, R29, R28a, R29a son de igual o diferente modo hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), preferiblemente hidrógeno y metilo;

5 R2 es hidrógeno;

R3, R4 son de igual o diferente modo hidrógeno, metilo.

6. Un compuesto de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 5, en la que

Y es -(C=O)- y

10 X es -C(R3)(R4)-;

o

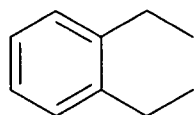
X es -(C=O)- y

Y es -C(R3)(R4)-;

R es hidrógeno, metilo, n-butilo, HO-CH₂-, bencilo,

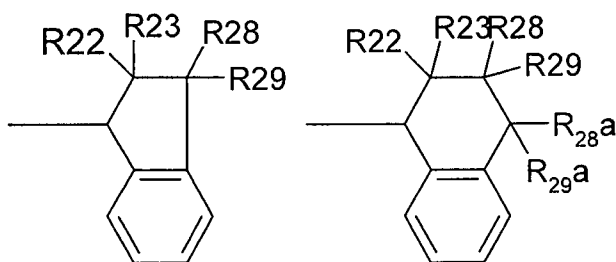
15 o

R y X para X = -C(-R3)(R4)- forman -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- o



R1 es pentilo, hexilo, heptilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, -CH₂-fenilo, -CH₂-tiofeno, -CH₂-CH₂-tiofeno, en los que el ciclohexilo, fenilo o tiofeno pueden estar
20 sustituidos con metilo;
o un radical del grupo

- 62 -



R22, R23, R28, R29, R28a, R29a son hidrógeno;
 R2 es hidrógeno;
 R3, R4 son de igual o diferente modo hidrógeno, metilo.

5

7. Un medicamento que comprende uno o más compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un medicamento según la reivindicación 7, que comprende como principio activo adicional uno o más antidiabéticos, principios activos hipoglucemiantes, inhibidores de la HMGCoA reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la absorción de ácidos biliares, inhibidores de CETP, adsorbentes de ácidos biliares poliméricos, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP citrato liasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína(a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinadionas, inhibidores de α -glucosidasa, principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, antagonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, antagonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos de liberación de hormonas del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína de desacoplamiento 2 ó 3, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexin), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

30

9. El uso de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de utilización de glucosa.

5 10. El uso de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la dislipidemia y las secuelas de la misma.

10 11. El uso de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones asociadas con el síndrome metabólico y trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina, o para el tratamiento y/o prevención de la diabetes mellitus y las secuelas asociadas con la misma.

15 12. El uso de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de afecciones asociadas con un nivel reducido de HDL.

20 13. El uso de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos ateroscleróticos.

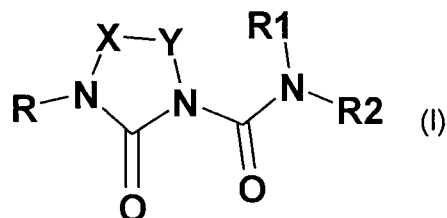
25 14. El uso de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, combinado con al menos un principio activo adicional para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina.

30 15. Un procedimiento para producir un medicamento que comprende uno o más de los compuestos de fórmula I según las reivindicaciones 1 a 6, que comprende mezclar estos últimos con un vehículo farmacéuticamente adecuado y convertir esta mezcla en una forma adecuada para la administración.

Resumen

DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINACARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS

- 5 La presente invención se refiere a derivados de imidazolidinacarboxamida de fórmula general I que tienen los significados indicados en la descripción, a sus sales de uso farmacéutico y a su uso como medicamentos.





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional :

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**

(72) Inventor(es) **GERHARD ZOLLER, STEFAN PETRY, GÜNTER MÜLLER, NORBERT TENNAGELS**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	07007161.8	05/04/2007	EP

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **16/10/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **20/03/2008**

N° publicación: **WO 2008/122352 A1**

N° de solicitud **PCT/EP2008/002231**

(54) Titulo: **DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINACARBAXAMIDA COMO INHIBIDORES DE LIPASAS Y FOSFOLIPASAS**

(1)

FE

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 25. Juni 2008
☐ WV.
☒ ablegen
☐ Merkwie Vorg./angegeg.

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

FISCHER, Hans, Jürgen
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 12 June 2008 (12.06.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2007/013	
International application No. PCT/EP2008/002231	International filing date (day/month/year) 20 March 2008 (20.03.2008)
National publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 April 2007 (05.04.2007)
Applicant SANOFI-AVENTIS et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
05 April 2007 (05.04.2007)	07007161.8	EP	09 June 2008 (09.06.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 05



No. 09-107074- -00000-0000

Fecha: 2009-09-30 15:00:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 163

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(✓)
- Descripción de la invención	(X)	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(✓)

COMPLETA (X) 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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: _____

Claudia M. Nueva

Fecha: _____



Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI - AVENTIS

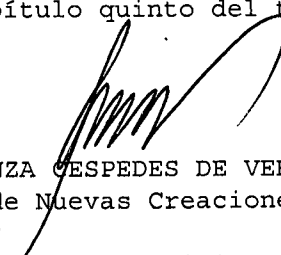
REFERENCIA	Radicación No.	9 107074
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/002231
	Fecha inicio fase nacional	05/11/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	12504

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 NOV. 2009
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia