



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 06 606 T2** 2006.02.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 289 936 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 06 606.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/17673**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 941 753.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/094295**

(86) PCT-Anmeldetag: **01.06.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **13.12.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.03.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07C 237/42** (2006.01)

C07C 237/40 (2006.01)

C07C 233/81 (2006.01)

C07C 235/56 (2006.01)

C07C 309/61 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/24 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

208591 P 02.06.2000 US

(73) Patentinhaber:

TELIK, INC., Palo Alto, Calif., US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**PATTERSON, John, Mountain View, US; PARK,
Weong, Jeong, Emeryville, US; LUM, T., Robert,
Palo Alto, US; SPEVAK, R., Wayne, Albany, US**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE STILBENVERBINDUNGEN ALS GLUCOSEAUFNAHME INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****(a) Gebiet der Erfindung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft chemische Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die Verbindungen enthalten, und Verfahren zu deren Herstellung. Speziell betrifft die Erfindung ein Mittel zur Steigerung der Insulin-abhängigen Glucose-Aufnahme. Spezieller betrifft die Erfindung Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche die Insulin-Rezeptor-Kinase aktivieren, was zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Insulin und einer Erhöhung der Glucose-Aufnahme führt, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen. Die Erfindung betrifft auch speziell Medikamente zur Behandlung von Menschen mit Hyperglykämie, insbesondere zur Behandlung von Diabetes Typ II.

(b) Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Peptid- und Protein-Hormone, wie Insulin, wechselwirken mit Rezeptoren mit hoher Spezifität. Der Insulin-Rezeptor ist auf praktisch allen Zellen und mit hohen Konzentrationen auf den Zellen der Leber, der Skelettmuskulatur und des Fettgewebes vorhanden. Die Stimulation des Insulin-Rezeptors mit Insulin ist ein wesentliches Element im Kohlenhydrat-Metabolismus und in der Kohlenhydrat-Speicherung.

[0003] Diabetikern fehlt entweder eine ausreichende endogene Sekretion des Insulin-Hormons (Typ I), oder sie weisen einen Insulin-Rezeptor-vermittelten Signal-Stoffwechselweg auf, der gegenüber endogenem oder exogenem Insulin resistent ist (Typ II oder nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM)). Diabetes Typ II ist die häufigste Form von Diabetes und beeinträchtigt etwa 5 % der Individuen in den Industrienationen. Bei Diabetikern vom Typ II zeigen die hauptsächlich auf Insulin antwortenden Gewebe, wie Leber, Skelettmuskulatur und Fett, eine Insulinresistenz (Haring und Mehnert, *Diabetologia* 36: 176–182 (1993); Haring et al., *Diabetologia*, 37 Suppl. 2: S149–54 (1994)). Die Resistenz gegen Insulin bei Diabetes Typ II ist komplex und wahrscheinlich multifaktoriell, scheint aber durch ein beeinträchtigtes Signal vom Insulin-Rezeptor zum Glucose-Transportsystem und zu Glycogen-Synthase verursacht zu sein. Die Beeinträchtigung der Insulin-Rezeptor-Kinase ist mit der Pathogenese dieses Signal-Defekts in Verbindung gebracht worden. Eine Insulinresistenz wird auch bei vielen nicht zuckerkranken Individuen gefunden und kann ein zugrunde liegender ätiologischer Faktor bei der Entwicklung der Krankheit sein (Reaven, *Diabetes*, 37: 1595–1607 (1988)).

[0004] Es ist eine beträchtliche Information bezüglich des Insulin-Rezeptors selbst bekannt. Der Rezeptor besteht aus vier getrennten Untereinheiten, die aus zwei identischen α - und zwei identischen β -Ketten bestehen. Die β -Untereinheiten enthalten Tyrosin-Kinase-Aktivität und die ATP-Bindungsstellen. Der Insulin-Rezeptor wird durch Autophosphorylierung der Schlüssel-Tyrosinreste in seiner zytoplasmatischen Tyrosin-Kinase-Region aktiviert. Diese Autophosphorylierung ist für die anschließende Aktivität des Insulin-Rezeptors erforderlich. Die Autophosphorylierung stabilisiert die aktivierte Rezeptor-Kinase, was eine Phosphorylierungs-Kaskade zur Folge hat, an der intrazelluläre Signal-Proteine beteiligt sind.

[0005] Zur Zeit gibt es begrenzte pharmakologische Ansätze zur Behandlung von Diabetes Typ II. Insulin wird derzeit als Behandlung verwendet, ist aber unvorteilhaft, da Insulin injiziert werden muss. Obwohl mehrere Peptid-Analoga von Insulin beschrieben worden sind, behält keines mit einem Molekulargewicht unter 5000 Dalton die Aktivität bei. Einige Peptide, die mit Stellen auf der β -Untereinheit des Insulin-Rezeptors wechselwirken, haben eine Verbesserung der Aktivität des Insulins an seinem Rezeptor gezeigt (Kole et al., *J. Biol. Chem.* 271: 31619–31626 (1996)); Kasuya et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 200: 777–783 (1994)). Kohanski und andere haben über eine Vielfalt von polykationischen Spezies berichtet, die eine Grundwirkung erzeugen, aber die Insulin-Wirkung wenig verstärken (Kohanski, *J. Biol. Chem.* 264: 20984–20991 (1989); Xu et al., *Biochemistry* 30: 11811–11819 (1991)). Diese Peptide wirken offensichtlich auf die zytoplasmatische Kinase-Region des Insulin-Rezeptors ein.

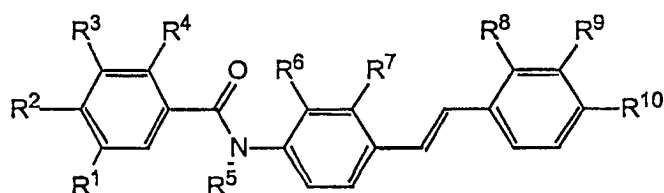
[0006] Zusätzlich wurde gefunden, dass gewisse Nicht-Peptid-Komponenten die Wirkungen von Insulin verstärken, aber keine scheint direkt auf die Insulin-Rezeptor-Kinase einzuwirken. Beispielsweise verstärken Thiazolidindione, wie Pioglitazon, die Adipozyten-Differenzierung (Kletzien, R.F., et al., *Mol. Pharmacol.* 1992, 41, 393). Diese Thiazolidindione stellen eine Klasse von potenziellen antidiabetischen Verbindungen dar, welche die Antwort von Zielgeweben auf Insulin verstärken (Kobayashi, *Diabetes*, 41: 476 (1992)). Die Thiazolidindione schalten den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor γ (PPAR γ) an, den Zellkern-Transkriptionsfaktor, der an der Adipozyten-Differenzierung beteiligt ist (Kliwer, S., et al., *J. Biol. Chem.*, 270: 12953 (1995)), und

weisen keine direkte Auswirkung auf die Insulin-Rezeptor-Kinase auf. Andere Antidiabetes-Mittel, die derzeit in Verwendung sind, umfassen sowohl Insulin-Sekretagoga (wie die Sulfonylharnstoffe) als auch Biguanidine (wie Methformin), welche den Leber-Glucose-Ausstoß hemmen.

[0007] Stilbene und Derivate sind in der ganzen chemischen Literatur häufig anzutreffen, wobei eine große Zahl von funktionalisierten Stilbenen beschrieben ist. Tri- und Tetraarylstilbene sind bekannt, haben aber relativ wenige Beispiele. Die substituierten Stilbene weisen eine biologische Aktivität auf, und es wird über sie als Behandlungen gegen entzündliche und proliferative Hauterkrankungen (Nusbaumer, P., WO 9628430), als Verfahren zur Hemmung der Apoptose (Babior, B; et al., WO 9634604) und als Antivirumittel (Haugwitz, R., et al., WO 9625399) berichtet. Tetrasubstituierte Stilbene, wie Tamoxifen, werden bei der Behandlung von Brustkrebs verwendet (Furr et al., Pharmacol. Ther. 25: 127–205 (1984)). Es gibt eine umfangreiche Literatur, welche die Verwendung der Stilbene bei der Herstellung von interessierenden Polymeren beschreibt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Die Erfindung ist auf Verbindungen der Formel I:



Formel I

in der

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig Wasserstoff, Hydroxyl oder gegebenenfalls substituiertes Nieder-($C_1 - C_6$)-alkoxy sind,

R^5 Wasserstoff, Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl, substituiertes Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl oder ($C_6 - C_{14}$)-Aryl sind,

R^6 für $-C(O)OR^{13}$ steht, worin R^{13} Wasserstoff oder Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl ist,

R^7 Wasserstoff, Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl oder $-(C(O)OR^{13})$ ist, worin R^{13} die obigen Bedeutungen aufweist,

R^8 und R^9 unabhängig Wasserstoff, Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl, substituiertes ($C_1 - C_6$)-Niederalkyl, Halogen, Hydroxyl, Nieder-($C_1 - C_6$)-alkoxy, Carboxyl, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ sind, worin R^{11} und R^{12} unabhängig Wasserstoff, Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl, substituiertes Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl, ($C_6 - C_{14}$)-Aryl, substituiertes ($C_6 - C_{14}$)-Aryl, ($C_6 - C_{14}$)-Aryl(nieder-($C_1 - C_6$))-alkyl, substituiertes ($C_6 - C_{14}$)-Aryl(nieder-($C_1 - C_6$))-alkyl, ($C_5 - C_{14}$)-Heteroaryl(nieder-($C_1 - C_6$))-alkyl, substituiertes ($C_5 - C_{14}$)-Heteroaryl(nieder-($C_1 - C_6$))-alkyl, ($C_5 - C_{14}$)-Heterocyclyl, substituiertes ($C_5 - C_{14}$)-Heterocyclyl, ($C_5 - C_{14}$)-Heteroaryl oder substituiertes ($C_5 - C_{14}$)-Heteroaryl sind,

R^{10} Wasserstoff, Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl, substituiertes Nieder-($C_1 - C_6$)-alkyl, Halogen, Hydroxy, Nieder-($C_1 - C_6$)-alkoxy, $-C(O)OR^{13}$, worin R^{13} die vorstehende Bedeutung aufweist, $-SO_3H$ oder $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ist, worin R^{11} und R^{12} die vorstehenden Bedeutungen aufweisen;

oder auf ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben oder ein einziges Stereoisomer oder eine Mischung von Stereoisomeren derselben gerichtet.

[0009] In einer ersten Ausführungsform stellt diese Erfindung Verbindungen der Formel I oder Salze derselben, spezieller pharmazeutisch annehmbare Salze derselben bereit. Diese Verbindungen oder ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze sind als Medikamente nützlich. Spezieller sind diese Verbindungen als Glucoseaufnahme-Verstärker und bei der Behandlung von Hyperglykämie und Diabetes nützlich.

[0010] In einer zweiten Ausführungsform stellt diese Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die (a) mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und (b) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben als den aktiven Bestandteil enthalten.

[0011] In einer dritten Ausführungsform stellt diese Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen für die Stimulierung und/oder Erhöhung der Aufnahme von Glucose in Zellen in einem Säuger oder zur Behandlung eines Säuger-Krankheitszustandes bereit, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Hyperglykämie, Diabetes Typ I und Diabetes Typ II besteht, wobei die Zusammensetzung (a) mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und (b) eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben als den aktiven Bestandteil umfasst.

[0012] In einer vierten Ausführungsform betrifft diese Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel

I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben bei der Herstellung eines Medikaments für die Stimulierung der Kinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors.

[0013] In einer fünften Ausführungsform betrifft diese Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben bei der Herstellung eines Medikaments für die Aktivierung des Insulin-Rezeptors.

[0014] In einer sechsten Ausführungsform betrifft diese Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben bei der Herstellung eines Medikaments für die Stimulierung der Aufnahme von Glucose in Zellen, die den Insulin-Rezeptor aufweisen.

[0015] In einer siebten Ausführungsform stellt diese Erfindung Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch annehmbaren Salzen derselben bereit.

[0016] In alternativen Ausführungsformen können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze oder die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung verwendet werden, um Hyperglykämie, Diabetes Typ I oder Diabetes Typ II in einem Säuger, wie einem Menschen, zu behandeln.

[0017] Gewisse Verbindungen der Formel I sind nützlich Zwischenprodukte, um andere Verbindungen der Formel I mit höherer Aktivität herzustellen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

(a) Definitionen und allgemeine Parameter

[0018] Der Ausdruck „Alkyl“ bedeutet einwertige ($C_1 - C_{20}$)-Hydrocarbonyl-Einheiten, die linear, verzweigt oder cyclisch sein können.

[0019] Der Ausdruck „Niederalkyl“, wie in „Niederalkyl“, „Halogenniederalkyl“, „Aryl(nieder)alkyl“ oder „Heteroaryl(nieder)alkyl“ bedeutet ein ($C_1 - C_6$)-Alkyl. Der Ausdruck „Niederalkyl“ schließt Einheiten wie Methyl, Ethyl, Isopropyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopropylmethyl und Cyclohexylmethyl ein.

[0020] Der Ausdruck „Niederalkoxy“ wird durch die Formel „-O-R^a“ dargestellt, worin R^a eine Niederalkylgruppe ist, wie vorstehend definiert.

[0021] Der Ausdruck „substituiertes Alkyl“ oder „substituiertes Niederalkyl“ zeigt an, dass die Alkylgruppe oder die Niederalkylgruppe typisch mit einer Einheit wie Aryl, R'-substituiertem Aryl, Heteroaryl, Nitro, Cyano, Halogen, -OR, -SR, -C(O)R, -OC(O)R, -C(O)OR, -NR₂, -OSO₂R, -SO₂OR, -SO₂NR₂, -NRSO₂R, -C(O)NR₂ oder NRC(O)R mono-, di- oder trisubstituiert ist, worin jedes R unabhängig Wasserstoff, Niederalkyl, R'-substituiertes Niederalkyl, Aryl, R'-substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heteroaryl(nieder)alkyl, R'-substituiertes Aryl(nieder)alkyl oder Aryl(nieder)alkyl ist und jedes R' unabhängig Hydroxy, Halogen, Niederalkoxy, -C(O)OR^b ist, worin R^b Wasserstoff oder Alkyl, Cyano, Thio, Nitro, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Amino ist. Substituierte Alkyle oder substituierte Niederalkyle, die mit einem bis drei Substituenten substituiert sind, welche aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Cyano, Halogen, Niederalkyloxy, Thio, Nitro, Amino oder Hydroxy besteht, sind besonders bevorzugt.

[0022] Der Ausdruck „substituiertes Alkyloxy“ oder „substituiertes Niederalkyloxy“ wird durch die Formel „-O-R^c“ dargestellt, in der R^c das substituierte Alkyl oder substituierte Niederalkyl ist, wie vorstehend definiert.

[0023] Der Ausdruck „Halogenniederalkyl“ bedeutet ein Niederalkyl, das mit einer bis drei Halogengruppen substituiert ist, und wird weiter durch Reste wie -CF₃, -CH₂CF₃ und -CH₂CCl₃ beispielhaft erläutert.

[0024] Der Ausdruck „Aryl“, wie in „Aryl“, „Aryloxy“ und „Aryl(nieder)alkyl“, bedeutet einen Rest, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff, der 6 bis 14 Ringkohlenstoffatome enthält, mit einem einzigen Ring, Phenyl, oder zwei oder mehr bevorzugt kondensierten Ringen, bevorzugter 2 oder 3 kondensierten Ringen (z.B. Naphthyl), oder zwei oder mehr aromatischen Ringen, bevorzugter 2 oder 2 aromatischen Ringen, die durch eine Einfachbindung verknüpft sind (z.B. Biphenyl), abstammt.

[0025] Ein „substituiertes Aryl“ ist ein Aryl-Rest, der typisch mit einer Einheit wie Niederalkyl, R^d -substituiertem Niederalkyl, Nitro, Cyano, Halogen, $-OR^e$, $-SR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-NR_2^e$, $-OSO_2R^e$, $-SO_2OR^e$, $-SO_2NR_2^e$, $-NRSO_2R^e$, $-C(O)NR_2^e$ oder $-NRC(OP)R^e$ unabhängig mono-, di- oder trisubstituiert ist, wobei jedes R^e unabhängig Wasserstoff, Niederalkyl, R^d -substituiertes Niederalkyl, Aryl, R^d -substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heteroaryl(nieder)alkyl, R^d -substituiertes Aryl(nieder)alkyl oder Aryl(nieder)alkyl ist und jedes R^d unabhängig Hydroxy, Halogen, Niederalkyloxy, Cyano, Thio, Nitro, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Amino ist. Besonders bevorzugte Substituenten an einem substituierten Aryl sind Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Halogen, Cyano, Thio, Nitro, Amino, Niederalkyloxy oder Hydroxy: Die Reste $-SO_2OR^f$, $-SO_2NR_2^f$, $-C(O)OR^f$ und $-C(O)NR_2^f$, worin R^f ein Wasserstoff oder Niederalkyl ist, sind ebenfalls besonders bevorzugte Substituenten von substituierten Arylen an den Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

[0026] Der Ausdruck „Heteroaryl“, wie in „Heteroaryl“ und „Hetero(nieder)alkyl“ bedeutet einen Rest, der von einem aromatischen Kohlenwasserstoff abstammt, der 5 bis 14 Ringatome enthält, von denen 1 bis 5 Heteroatome sind, die unabhängig aus N, O oder S ausgewählt sind, und monocyclische, kondensierte heterocyclische und kondensierte carbocyclische und heterocyclische aromatische Ringe einschließt (z.B. Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrimidinyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Indolyl, Isobenzofuranyl, Purinyl, Isochinolyl, Pteridinyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Chinolyl, usw.).

[0027] Ein „substituiertes Heteraryl“ kann einen bis drei Substituenten aufweisen, wie Niederalkyl, R^d -substituiertes Niederalkyl, Nitro, Cyano, Halogen, $-OR^g$, $-SR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR_2^g$, $-OSO_2R^g$, $-SO_2OR^g$, $-SO_2NR_2^g$, $-NRSO_2R^g$, $-C(O)NR_2^g$ oder $-NRC(O)R^g$, worin jedes R^g unabhängig Wasserstoff, Niederalkyl, R^d -substituiertes Niederalkyl, Aryl, R^d -substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heteroaryl(nieder)alkyl, R^d -substituiertes Aryl(nieder)alkyl oder Aryl(nieder)alkyl ist und jedes R^d unabhängig Hydroxy, Halogen, Niederalkyloxy, Cyano, Thio, Nitro, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Amino ist. Zusätzlich können irgendwelche zwei benachbarten Substituenten an dem Heteroaryl gegebenenfalls zusammen ein Niederalkylendioxy bilden. Besonders bevorzugte Substituenten an dem Heteroaryl umfassen Hydroxy, Halogen, Niederalkyloxy, Cyano, Thio, Nitro, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Amino.

[0028] Der Ausdruck „Heterocyclus“ oder „heterocyclischer Ring“ bedeutet eine Ringverbindung, die 5 bis 14 Ringatome enthält und mindestens ein Atom außer Kohlenstoff in ihrem Kern aufweist. Vorzugsweise sind 1 bis 5 der Heteroatome unabhängig aus N, O oder S ausgewählt. Monocyclische Ringe sind z.B. Tetrahydrofuranyl, Tetrapyranyl, Piperidinyl usw.

[0029] Ein „substituiertes Heterocyclyl“ kann einen bis drei Substituenten aufweisen, wie Niederalkyl, R^d -substituiertes Niederalkyl, Nitro, Cyano, Halogen, $-OR^g$, $-SR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-OC(O)R^g$, $-NR_2^g$, $-OSO_2R^g$, $-SO_2OR^g$, $-SO_2NR_2^g$, $-NRSO_2R^g$, $-C(O)NR_2^g$ oder $-NRC(O)R^g$, worin jedes R^g unabhängig Wasserstoff, Niederalkyl, R^d -substituiertes Niederalkyl, Aryl, R^d -substituiertes Aryl, Heteroaryl, Heteroaryl(nieder)alkyl, R^d -substituiertes Aryl(nieder)alkyl oder Aryl(nieder)alkyl ist und jedes R^d unabhängig Hydroxy, Halogen, Niederalkyloxy, Cyano, Thio, Nitro, Niederalkyl, Halogenniederalkyl oder Amino ist. Bevorzugte Substituenten an einem substituierten Heterocyclyl umfassen Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Cyano, Thio, Amino, Niederalkyloxy oder Hydroxy.

[0030] Der Ausdruck „Aryl(nieder)alkyl“ bedeutet einen Niederalkyl-Rest, der mit einem Aryl substituiert ist, wie vorstehend definiert. Ein „substituiertes Aryl(nieder)alkyl“ bedeutet einen Aryl(nieder)alkyl-Rest mit einem bis drei Substituenten an dem Aryl-Teil oder dem Alkyl-Teil des Restes oder an beiden.

[0031] Der Ausdruck „Heteroaryl(nieder)alkyl“ bedeutet einen Niederalkyl-Rest, der mit einem Heteroaryl substituiert ist, wie vorstehend definiert. Ein „substituiertes Heteroaryl(nieder)alkyl“ bedeutet einen Heteroaryl(nieder)alkyl-Rest mit einem bis drei Substituenten an dem Heteroaryl-Teil oder dem Alkyl-Teil des Restes oder an beiden.

[0032] Der Ausdruck „Halogen“ bedeutet Brom, Iod, Fluor oder Chlor.

[0033] Ein „pharmazeutisch annehmbares Salz“ kann irgendein Salz sein, das von einer anorganischen oder organischen Säure oder einer anorganischen oder organischen Base abgeleitet ist. Der Ausdruck „pharmazeutisch annehmbares Anion“ bezeichnet das Anion eines derartigen Säureadditionssalzes. Der Ausdruck „pharmazeutisch annehmbares Kation“ bezeichnet ein Kation, das durch Addition einer Base gebildet ist.

[0034] „Therapeutisch wirksame Menge“ bedeutet eine Menge, welche, wenn sie einem Säuger zur Behandlung einer Krankheit verabreicht wird, ausreicht, um eine derartige Behandlung für die Krankheit zu bewirken.

[0035] „Behandeln“ oder „Behandlung“ einer Krankheit in einem Säuger umfasst:

- (1) Verhüten, dass die Krankheit in einem Säuger auftritt, der für die Krankheit anfällig ist, aber noch nicht Symptome der Krankheit erfährt oder zeigt;
- (2) Hemmen der Krankheit, d.h. Anhalten ihrer Entwicklung, oder
- (3) Mildern der Krankheit, d.h. Verursachen des Rückgangs der Krankheit.

[0036] Der „Kinase-Teil desselben“ mit Bezug auf den Insulin-Rezeptor bedeutet die zytoplasmatische Tyrosin-Kinase-Region des Insulin-Rezeptors.

[0037] Der Ausdruck „Stereoisomere“ bedeutet Verbindungen, welche die gleiche Reihenfolge von kovalenten Bindungen aufweisen und sich in der relativen Anordnung ihrer Atome im Raum unterscheiden.

[0038] „Innere Salze“ oder „Zwitterionen“ können durch Übertragen eines Protons aus der Carboxylgruppe auf das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms in der Aminogruppe gebildet werden.

[0039] Der Ausdruck „Krankheit“ im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung soll Hyperglykämie und Diabetes einschließen.

(b) Verbindungen und deren pharmazeutische Zusammensetzungen

[0040] In einem Aspekt umfassen die Verbindungen der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel I, wie vorstehend definiert.

[0041] In einer Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch annehmbare Salze derselben in pharmazeutischen Zusammensetzungen eingeschlossen. Eine weitere Ausführungsform dieser Erfindung ist auf die Verwendungen von Verbindungen der Formel I oder ihren pharmazeutisch annehmbaren Salze gerichtet. Diese Verwendungen umfassen die Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit, spezieller von Hyperglykämie oder Diabetes.

[0042] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist $R^6 - C(O)OR^{13}$, worin R^{13} Wasserstoff oder Niederalkyl ist, und sind $R^1 - R^5$ und $R^7 - R^{13}$ wie oben in der Verbindung der Formel I definiert. Bevorzugter sind $R^1 - R^4$ unabhängig Wasserstoff, Hydroxyl, Niederalkoxy oder substituiertes Niederalkoxy, wie $OCH_2CO_2R^{13}$ oder $OCH_2PhCO_2R^{13}$, worin R^{13} Wasserstoff oder Niederalkyl ist, und sind R^5 und $R^7 - R^{13}$ wie oben definiert. Gewisse Verbindungen dieser bevorzugten Ausführungsform sind als Zwischenprodukte nützlich, um andere Verbindungen der Formel I mit höherer Aktivität herzustellen.

[0043] Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die in den offenbarten Verfahren und pharmazeutischen Zusammensetzungen nützlich sind, umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die folgenden Verbindungen:

5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-(phenylcarbonylamino)benzoesäure;
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure Methyl-5-((1E)-2-phenylvinyl)-2-(phenylcarbonylamino)benzoat;
 5-[(1E)-2-(4-Methoxyphenyl)vinyl]-2-(N-methylphenylcarbonylamino)benzoesäure
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-dihydroxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure;
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3-methoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure; Methyl-5-((1E)-2-phenylvinyl)-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoat;
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure;
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure;
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-bis(carboxymethoxy)phenyl)carbonylamino]benzoesäure;
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-bis[(4-carboxyphenyl)methoxy]phenyl)carbonylamino]benzoesäure und
 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-bis[(3-carboxyphenyl)methoxy]phenyl)carbonylamino]benzoesäure
 und pharmazeutisch annehmbare Salze derselben. Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen ist nachstehend beschrieben, und Beschreibungen dieser Verbindungen sind gleichermaßen nachstehend umrissen.

[0044] Gewisse Verbindungen der Erfindung können ein oder mehrere chirale Zentren enthalten. In derartigen Fällen fallen alle Stereoisomere in den Bereich dieser Erfindung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen die einzeln isolierten Stereoisomeren sowie Mischungen derartiger Stereoisomere.

[0045] Die Verbindungen der Erfindung umfassen weiter pharmazeutisch annehmbare Salze der hierin offen-

barten Verbindungen. Diese pharmazeutisch annehmbaren Salze sind zur Verwendung in allen Verfahren und pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung geeignet.

[0046] Pharmazeutisch annehmbare Salze umfassen Salze, die gebildet werden können, wenn vorhandene saure Protonen mit anorganischen oder organischen Basen reagieren können. Typisch wird die Ausgangsverbindung mit einem Überschuss an einem alkalischen Reagens, wie Hydroxy, Carbonat oder Alkoholat, das ein geeignetes Kation enthält, behandelt. Kationen wie Na^+ , K^+ , Ca^{2+} und NH_4^+ sind Beispiele für Kationen, die in pharmazeutisch annehmbaren Salzen vorliegen. Die Na^+ -Salze sind besonders bevorzugt. Annehmbare anorganische Basen umfassen deshalb Aluminiumhydroxid, Calciumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Natriumcarbonat. Salze können auch unter Verwendung von organischen Basen, wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin und Thromethamin, hergestellt werden.

[0047] Wenn die Verbindung der Erfindung eine basische Gruppe enthält, kann ein Säureadditionssalz hergestellt werden. Säureadditionssalze der Verbindungen werden auf Standard-Weise in einem geeigneten Lösungsmittel aus der Ausgangsverbindung und einem Überschuss an Säure hergestellt, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure (was das Sulfat- und Bisulfat-Salz ergibt), Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen, und organischen Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Glycolsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Äpfelsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Benzoessäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Salicylsäure, p-Toluolsulfonsäure, Hexansäure, Heptansäure, Cyclopentanpropionsäure, Milchsäure, o-(4-Hydroxybenzoyl)benzoessäure, 1,2-Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Chlorbenzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, Camphersulfonsäure, 4-Methylbicyclo[2.2.2]oct-2-en-1-carbonsäure, Glucoheptonsäure, Gluconsäure, 4,4'-Methylenbis(3-hydroxy-2-naphthoesäure), 3-Phenylpropionsäure, Trimethylsigsäure, t-Butylessigsäure, Laurylschwefelsäure, Glucuronsäure, Glutaminsäure, 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, Stearinsäure, Muconsäure und dergleichen.

[0048] Gewisse Verbindungen der Erfindung bilden innere Salze oder Zwitterionen.

[0049] Pharmazeutische Zusammensetzungen von allen Verbindungen in der vorliegenden Erfindung werden in Betracht gezogen. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen (i) eine Verbindung der Erfindung als aktiven Bestandteil und (ii) mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

[0050] Pharmazeutische Zusammensetzungen der Verbindungen dieser Erfindung oder von deren Derivaten können als Lösungen oder lyophilisierte Pulver für die parenterale Verabreichung formuliert werden. Pulver können durch Zugabe eines geeigneten Verdünnungsmittels oder eines anderen pharmazeutisch annehmbaren Trägers vor der Verwendung gebrauchsfertig gemacht werden. Die flüssige Formulierung ist im Allgemeinen eine gepufferte, isotone wässrige Lösung. Beispiele für geeignete Verdünnungsmittel sind normale isotone Kochsalzlösung, 5 % Dextrose in Wasser oder gepufferte Natrium- oder Ammoniumacetat-Lösung. Derartige Formulierungen sind insbesondere für die parenterale Verabreichung geeignet, können aber auch für die orale Verabreichung verwendet werden. Es kann wünschenswert sein, Hilfsstoffe zuzusetzen, wie Polyvinylpyrrolidinon, Gelatine, Hydroxycellulose, Akaziengummi, Polyethylenglycol, Mannit, Natriumchlorid oder Natriumcitrat. Alternativ können diese Verbindungen eingekapselt, tablettiert oder in einer Emulsion oder einem Sirup für die orale Verabreichung aufbereitet werden. Pharmazeutisch annehmbare feste oder flüssige Träger können zugesetzt werden, um die Zusammensetzung zu verbessern oder zu stabilisieren oder die Herstellung der Zusammensetzung zu erleichtern. Flüssige Träger umfassen Sirup, Erdnussöl, Olivenöl, Glycerin, Kochsalzlösung, Alkohole und Wasser. Feste Träger umfassen Stärke, Lactose, Calciumsulfat-Dihydrat, Kaolin, Magnesiumstearat oder Stearinsäure, Talkum, Pectin, Akaziengummi, Agar oder Gelatine. Der Träger kann auch ein Material zur verzögerten Freisetzung, wie Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, allein oder mit einem Wachs, umfassen. Die Menge an festem Träger variiert, liegt aber bevorzugt zwischen etwa 20 mg und etwa 1 g pro Dosierungseinheit. Die pharmazeutischen Präparate werden gemäß herkömmlichen Verfahren der Pharmazie hergestellt, welche ein Mahlen, Mischen, eine Granulation und ein Komprimieren, wenn erforderlich, für Tablettenformen; oder ein Mahlen, Mischen und Füllen für Hartgelatine kapsel-Formen beinhalten. Wenn ein flüssiger Träger verwendet wird, liegt das Präparat in Form eines Sirups, Elixiers, einer Emulsion oder einer wässrigen oder nicht-wässrigen Suspension vor. Eine derartige flüssige Formulierung kann direkt p.o. verabreicht oder in eine Weichgelatine kapsel abgefüllt werden.

[0051] Die Menge einer Verbindung der Formel I in der Zusammensetzung kann in großem Maß variieren, abhängig von der Art der Zusammensetzung, der Größe der Dosierungseinheit, der Art von Hilfsstoffen) und anderen Faktoren, die dem Fachmann auf dem Gebiet der pharmazeutischen Wissenschaft bekannt sind. Im Allgemeinen umfasst die Endzusammensetzung 1 % Gew./Gew. bis 99 Gew./Gew., bevorzugter 10 %

Gew./Gew. bis 90 % Gew./Gew., am bevorzugtste 25 % Gew./Gew. bis 75 % Gew./Gew. der Verbindung, wobei der Rest der Hilfsstoff oder die Hilfsstoffe sind.

[0052] Typisch wäre eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in einem Behälter mit einem Etikett abgepackt, welches die Verwendung der pharmazeutischen Zusammensetzung bei der Behandlung von Hyperglykämie, Diabetes Typ I und Diabetes Typ II oder einer Kombination von irgendwelchen dieser Krankheitszustände anzeigt.

(c) Bevorzugte Verfahren zur Verwendung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0053] Es wurde gefunden, dass Verbindungen der vorliegenden Erfindung die Autophosphorylierung des Insulin-Rezeptors stimulieren. Zusätzlich wurde gezeigt, dass diese Verbindungen die Fähigkeit des Insulins verstärken, den Transport von Glucose in kultivierte Fibroblasten-Zellen zu bewirken.

[0054] Die Fähigkeit der Verbindungen dieser Erfindung, die Autophosphorylierung des Insulin-Rezeptors zu stimulieren und die Aufnahme von Glucose in Zellen zu stimulieren, zeigt deren Nützlichkeit bei der Behandlung und Handhabung von Patienten mit Diabetes. Ohne dass man durch irgendeine Theorie gebunden sein will, nimmt man an, dass die Verbindungen der Erfindung direkt auf die Kinase-Funktion des Insulin-Rezeptors einwirken und nicht notwendigerweise mit Insulin um eine Bindung an der Insulin-Bindungsstelle konkurrieren, noch die Aktivierung des Rezeptors durch einen Mechanismus bewirken, der demjenigen ähnlich ist, der von Insulin gezeigt wird. So sind sie in der Lage, direkt die Kinase zu einer Autophosphorylierung zu aktivieren, die Wirkung von Insulin zu potenzieren, die Kinase-Funktion des Rezeptors bei der Phosphorylierung von exogenen Substraten zu aktivieren und eine erhöhte Aufnahme von Glucose durch Adipozyten und Insulin-Rezeptor-tragende Zellen allgemein zu bewirken und die Blut-Glucose bei diabetischen Patienten zu erniedrigen. Deshalb können aufgrund der Wirkungen der Verbindungen der Erfindung diese verwendet werden, um die Kinase-Aktivität eines Insulin-Rezeptors zu stimulieren, die Aktivierung des Insulin-Rezeptors durch Insulin zu verstärken, die Stimulierung einer zellulären Glucoseaufnahme durch Insulin zu verstärken und die Glucoseaufnahme bei diabetischen Patienten zu stimulieren. So sind die Verbindungen dieser Erfindung bei der Behandlung von Hyperglykämie und Diabetes bei Säugern nützlich.

[0055] Für die Stimulierung der Kinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors wird der Insulin-Rezeptor oder sein Kinase-Teil mit einer Verbindung der Erfindung in einer Menge in Kontakt gebracht, die ausreicht, um die Kinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors zu stimulieren. Durch Stimulierung der Kinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors werden sowohl die Autophosphorylierung als auch die Phosphorylierung von exogenen Substraten verstärkt. Die Stimulierung der Kinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors kann entweder in vivo oder in vitro stattfinden. Das Verfahren zur Stimulierung der Kinase-Aktivität des Insulin-Rezeptors kann gegebenenfalls weiter das In-Kontakt-Bringen des Insulin-Rezeptors mit Insulin umfassen.

[0056] Der Insulin-Rezeptor wird durch In-Kontakt-Bringen des Insulin-Rezeptors oder seines Kinase-Teils mit einer Verbindung der Erfindung in einer Menge aktiviert, die ausreicht, um den Insulin-Rezeptor zu aktivieren. Der angezielte Insulin-Rezeptor kann gegebenenfalls auf der Oberfläche einer Zelle in einem Säuger vorliegen. In einem derartigen Fall wird das In-Kontakt-Bringen durch Verabreichen der Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung derselben an den Säuger bewirkt. Gegebenenfalls kann das Verfahren weiter das In-Kontakt-Bringen des Insulin-Rezeptors mit Insulin umfassen.

[0057] In einer alternativen Ausführungsform werden die Verbindungen der Erfindung verwendet, um die Aufnahme von Glucose in Zellen zu stimulieren, welche den Insulin-Rezeptor darbieten. Dieses Verfahren umfasst das In-Kontakt-Bringen der Zellen in vitro oder in vivo mit einer Verbindung der Erfindung, gegebenenfalls in Anwesenheit von Insulin und in einer Menge, die wirksam ist, um die Aufnahme von Glucose in die Zellen zu stimulieren. Die Ziel-Zellen können gegebenenfalls in einem Säuger vorliegen, und der Schritt des In-Kontakt-Bringens des Rezeptors mit der Verbindung kann dann durch Verabreichung der Verbindung oder der pharmazeutischen Zusammensetzung derselben an den Säuger bewirkt werden. In einer Ausführungsform des Verfahrens der Stimulierung der Aufnahme von Glucose in Zellen, welche den Insulin-Rezeptor darbieten, werden die Zellen auch mit exogenem Insulin in Kontakt gebracht.

[0058] Die Behandlung von Hyperglykämie bei einem Säuger, bevorzugt einem Menschen, umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung dieser Erfindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung derselben an einen Säuger. Gegebenenfalls kann das Verfahren weiter die Behandlung des Säugers mit einer oder mehreren zusätzlichen Formen der Therapie oder Behandlung für Hyperglykämie umfassen. Beispielsweise kann ein Verfahren die Verabreichung von exogenem Insulin zusätzlich zu

der Verbindung der Erfindung an einen Säuger umfassen. Alternativ können die Verbindungen der Erfindung dem Säuger in Kombination mit einem Nicht-Insulin-Arzneistoff oder einer alternativen Behandlung für Hyperglykämie verabreicht werden. Die Gesamtmenge der Kombination von Arzneistoffen, die dem Säuger verabreicht wird, muss eine therapeutisch wirksame Menge sein, obwohl die Mengen von jedem der einzelnen Arzneistoffe selbst für therapeutische Zwecke suboptimal sein können.

[0059] In einer Ausführungsform werden die Verbindungen verwendet, um Diabetes Typ I bei einem Säuger zu behandeln. Dieses Verfahren umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung dieser Erfindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung derselben an den Säuger. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Säuger ein Mensch. Das Verfahren zur Behandlung von Diabetes Typ I kann gegebenenfalls weiter die Behandlung des Säugers mit einer oder mehreren zusätzlichen Therapien oder Behandlungen für Diabetes Typ I umfassen. Beispielsweise kann in einer Ausführungsform des Verfahrens zur Behandlung der Diabetes vom Typ I dem Säuger sowohl eine Verbindung der Erfindung als auch Insulin verabreicht werden. Alternativ kann die zusätzliche Form der Behandlung für Diabetes Typ I, die mit einer Verabreichung der Verbindung der Erfindung kombiniert wird, ein von Insulin verschiedenes Antidiabetes-Mittel oder eine weitere alternative Form der Behandlung für Diabetes Typ I sein. Wieder muss die Gesamtmenge der Kombination an Antidiabetes-Mitteln, die dem Säuger verabreicht wird, eine therapeutisch wirksame Menge sein, obwohl die Mengen von jedem der einzelnen Arzneistoffe für therapeutische Zwecke suboptimal sein können, falls diese Arzneistoffe allein dem Säuger mit Diabetes Typ I zuzuführen wären.

[0060] In einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen verwendet, um Diabetes Typ II bei einem Säuger zu behandeln. Dieses Verfahren umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung dieser Erfindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung derselben an den Säuger. Wiederum ist das bevorzugte Individuum ein Mensch.

[0061] Wieder kann, wie die anderen Behandlungsverfahren, dieses Verfahren weiter die Behandlung des Säugers mit einer oder mehreren zusätzlichen Formen der Therapie oder Behandlung für Diabetes Typ II umfassen, wie die Verabreichung von Insulin an den Säuger. Das Insulin wird dem Säuger in einer Menge zugeführt, die therapeutisch wirksam ist, wenn es in Verbindung mit einer Verbindung der Erfindung verwendet wird. Diese therapeutisch wirksame Insulin-Menge, kann, wenn sie in Kombination mit einer Verbindung der Erfindung verwendet wird, geringer sein als die Insulin-Menge, die therapeutisch wirksam wäre, wenn sie dem Säuger allein zugeführt würde. Es versteht sich, dass das Insulin, das in irgendeiner der Behandlungen der vorliegenden Erfindung verabreicht wird, entweder aus einer natürlichen Quelle isoliert sein kann oder rekombinant sein kann. Zusätzlich kann anstelle von Insulin bei jeder der Behandlungen der vorliegenden Erfindung ein Insulin-Analogon eingesetzt werden.

[0062] Die Verwendung der Verbindungen der Erfindung zur Behandlung von Diabetes Typ II durch eine Kombination kann auch die Verabreichung der Verbindung der Erfindung an den Säuger in Kombination mit einem Nicht-Insulin-Antidiabetes-Mittel oder einer anderen Behandlung für Diabetes Typ II umfassen. Beispielsweise kann der Antidiabetes-Arzneistoff, der dem Säuger in Verbindung mit einer Verbindung der Erfindung verabreicht wird, gegebenenfalls ein Thiazolidindion oder ein Sulfonylharnstoff sein. Die Gesamtmenge der Kombination von Arzneistoffen (erfindungsgemäße Verbindung plus Insulin und/oder anderer Antidiabetes-Arzneistoff), die dem Säuger zur Behandlung von Diabetes Typ II verabreicht wird, muss eine therapeutisch wirksame Menge sein, obwohl die Mengen von jedem der einzelnen Arzneistoffe, die in der Kombinationstherapie verwendet werden, für therapeutische Zwecke suboptimal sein kann, falls diese Arzneistoffe dem Säuger mit Diabetes Typ II allein zuzuführen wären.

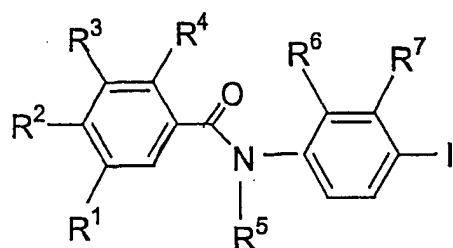
[0063] Die Verbindungen dieser Erfindungen werden demgemäß verwendet, um die Glucose-Aufnahme bei Patienten zu verstärken, die eine solche Behandlung benötigen. Das Behandlungsverfahren umfasst die parenterale oder orale Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge der gewählten Verbindung der Erfindung, vorzugsweise in einem pharmazeutischen Träger dispergiert. Dosiseinheiten des aktiven Bestandteils werden im Allgemeinen aus dem Bereich von 0,01 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,01 bis 100 mg/kg und bevorzugter 0,1 bis 50 mg/kg ausgewählt, werden aber leicht vom Fachmann abhängig vom Verabreichungsweg, dem Alter und dem Zustand des Patienten festgelegt. Die Verbindungen der Erfindung werden am bevorzugtesten in einer Dosiseinheit von 1 bis 10 mg/kg verabreicht. Diese Dosiseinheiten können 1- bis 10-mal täglich für eine akute oder chronische Krankheit verabreicht werden. Es werden keine unannehmbaren toxikologischen Wirkungen erwartet, wenn die Verbindungen der Erfindung gemäß der vorliegenden Erfindung verabreicht werden.

[0064] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf jedem Weg verabreicht werden, der für das behan-

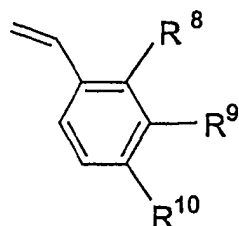
delte Individuum und die Natur des Zustandes des Individuums geeignet ist. Verabreichungswege umfassen, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, eine Verabreichung durch Injektion, einschließlich intravenöser, intra-peritonealer, intramuskulärer oder subkutaner Injektion, durch trans mukosale oder transdermale Verabreichung, durch topische Anwendungen, Nasenspray, Suppositorium und dergleichen, oder sie können oral verabreicht werden. Formulierungen können gegebenenfalls Liposomen-Formulierungen, Emulsionen, Formulierungen, die ausgelegt sind, um den Arzneistoff durch Schleimhäute zu verabreichen, oder transdermale Formulierungen sein. Geeignete Formulierungen für jedes dieser Verabreichungsverfahren können z.B. in Remington's Pharmaceutical Sciences, letzte Auflage, Mack Publishing Company, Easton, PA, gefunden werden.

[0065] Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I umfassen einen weiteren Aspekt der Erfindung. Bevorzugte Verfahren erzeugen die bevorzugten identifizierten Verbindungen. In einer Ausführungsform der Erfindung kann eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben durch ein Verfahren hergestellt werden, welches umfasst:

(a) Umsetzung einer Iodbisamid-Verbindung der Formel

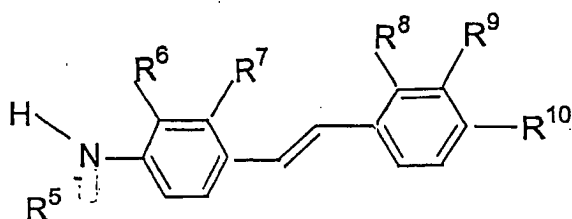


in der R¹ – R⁷ wie vorstehend definiert sind, mit einem Styrol oder substituierten Styrol der Formel

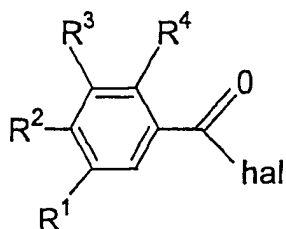


in der R⁸ – R¹⁰ wie vorstehend definiert sind; oder

(b) Acylierung einer Verbindung



in der R⁵ – R¹³ wie vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



in der hal Chlor oder Brom ist und R¹ – R⁴ und R¹¹ – R¹³ wie vorstehend definiert sind; oder

(c) chemische Entwicklung eines oder mehrerer Substituenten R¹ – R¹⁰, worin der Substituent in einen anderen Substituenten R¹ – R¹⁰ überführbar ist; oder

(d) Einführung eines Substituenten R¹ – R¹⁰ in einen, beide oder alle drei Phenylringe; oder

(e) Entfernen einer geschützten Gruppe; oder

(f) Salzbildung oder Umwandlung ineinander; oder

(g) Ester- oder Amid-Hydrolyse; oder

- (h) Freisetzung einer freien Säure oder Base einer Verbindung der Formel I, in der $R^1 - R^{12}$ wie vorstehend definiert sind; oder
- (i) Stereoisomeren-Auftrennung oder -Synthese.

[0066] Die vorstehend in (a) gezeigte Umsetzung der Iodbisamid-Verbindung mit dem Styrol oder substituierten Styrol kann in Anwesenheit von solchen Lösungsmitteln wie DMF, Toluol, Methylenchlorid oder dergleichen zwischen 40 °C und 120 °C durchgeführt werden.

[0067] Die chemische Entwicklung eines oder mehrere Substituenten $R^1 - R^{10}$ über die Umwandlung eines derartigen Substituenten in einen anderen Substituenten kann über Hydrolyse, Salzbildung, Ansäuerung, Alkylierung, Veresterung, Oxidation oder Reduktion bewerkstelligt werden.

[0068] Bei der Hydrolyse wird eine Ester- oder Amid-Verbindung durch Reaktion mit Wasser dissoziiert. Die Hydrolyse wird durch Säure oder Base katalysiert, und die Hydrolyse eines Amids erfordert im Allgemeinen strengere Bedingungen (z.B. eine höhere Schwefelsäure-Konzentration bei 1 bis 100 °C über 1 bis 5 Stunden) als diejenigen, die für die Hydrolyse von Estern erforderlich sind. Die Hydrolyse-Reaktionen können auch mit Salzsäure bei 100 bis 150 °C durchgeführt werden und können so lange wie 18 Stunden erfordern.

[0069] Bei der Salzbildung wird eine freie Säure über die Addition eines basischen Reagens, wie von wässrigem Natriumhydroxid oder Triethanolamin, das alle oder einen Teil der Wasserstoffionen der Säure durch ein oder mehrere Kationen einer Base ersetzt, in ein Salz überführt. Die Überführung einer Verbindung in ihr entsprechendes Säureadditionssalz wird über eine Behandlung mit einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, bewerkstelligt. Typisch wird die freie Base in einem polaren organischen Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol gelöst, und die Säure wird in Methanol oder Ethanol dazugegeben. Die Temperatur wird bei 0 bis 50 °C gehalten. Das entsprechende Salz fällt spontan aus oder kann mit einem weniger polaren Lösungsmittel aus der Lösung gebracht werden. Bei der Ansäuerung wird eine chemische Verbindung in eine Säure überführt.

[0070] Bei der Alkylierung wird eine Alkylgruppe an eine Verbindung addiert oder in diese substituiert. Die Alkylierung wird in einem geeigneten Lösungsmittel wie Acetonitril, DMF oder THF bei 0 bis 160 °C, typisch etwa 25 °C bis Rückfluss durchgeführt und erfordert etwa 1 bis 18 Stunden.

[0071] Eine Veresterungsreaktion hat die Bildung von mindestens einem Esterprodukt zur Folge. Kurz gesagt, wird die Verbindung mit 1,0 bis 5,0, bevorzugt 2,0 Moläquivalenten eines Alkohols, eines Thiols oder Ammoniak, eines Monoalkyl- oder Dialkylamins oder eines heterocyclischen Aminoalkanols gegebenenfalls in Anwesenheit von 1,0 – 1,5, bevorzugt von 1,25 Moläquivalenten einer tertiären organischen Base wie 4-Dimethylaminopyridin oder bevorzugt Triethylamin in einem organischen Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dichlormethan umgesetzt. Die Reaktion findet bei –10 bis 50 °C, bevorzugt bei Umgebungstemperatur über 1 bis 24 Stunden, bevorzugt 4 Stunden statt.

(d) Beispiele

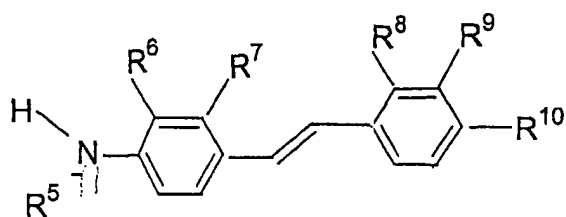
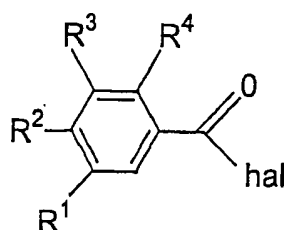
[0072] Die Beispiele, die folgen, dienen dazu, diese Erfindung zu erläutern. Die Beispiele sollen auf keine Weise den Bereich dieser Erfindung beschränken, sondern werden bereitgestellt, um zu zeigen, wie die Verbindungen dieser Erfindung herzustellen und zu verwenden sind.

[0073] Die Verbindungen dieser Erfindung werden durch Standardverfahren der organischen Chemie hergestellt. In einigen Fällen können Schutzgruppen eingeführt und schließlich entfernt werden. Geeignete Schutzgruppen für Amino-, Hydroxyl- und Carboxylgruppen sind in Greene et al., „Protective Groups in Organic Synthesis“, dritte Auflage, John Wiley and Sons, New York, 1999, beschrieben. Die Carbonsäure-Aktivierung kann unter Verwendung einer Anzahl von verschiedenen Reagenzien erzielt werden, wie in Larock, „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers, New York, 1989, beschrieben.

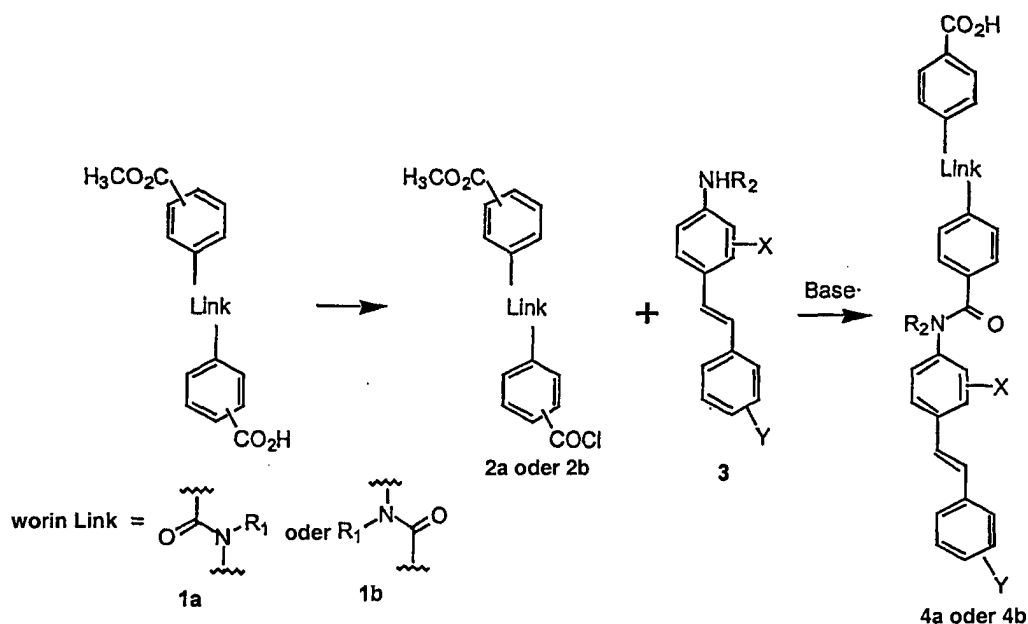
[0074] Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus der Herstellung gewisser Carboxybenzanilide 1a, 1b mit einer ungeschützten Carbonsäure und dem Aminostilben 3, die dann verknüpft werden. Wenn z.B. die zusammenführende Reaktion eine Amidierung ist, wird das Carboxybenzanilid in das entsprechende Acylchlorid 2a oder 2b überführt und dann mit einem Aminostilben 3 kondensiert, wie in Schema 1 veranschaulicht.

Schema 1

Allgemein wird eine Verbindung

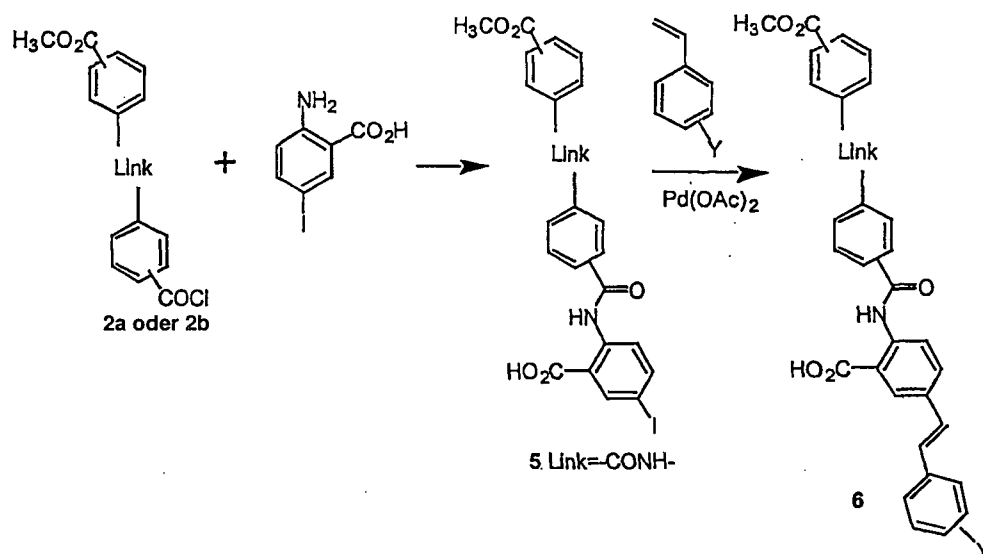
in der $R^5 - R^{13}$ wie vorstehend definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

in der hal Chlor oder Brom ist und $R^1 - R^4$ und $R^{11} - R^{13}$ wie vorstehend definiert sind, acyliert; oder es wird eine Acylierung durchgeführt, um die Gruppe R^2 zu entwickeln, wenn R^2 für $-NR^{11}(C(O)R^{12})$ oder $-C(O)NR^{11}R^{12}$ steht.

[0075] Spezieller

entspricht R^2 R^5 ; entspricht R^1 R^{11} ; kann X R^6 oder R^7 oder zwei unabhängige Substituenten R^6 und R^7 sein; kann Y R^8 , R^9 , R^{10} oder drei unabhängige Substituenten R^8 , R^9 und R^{10} sein. Eine alternative Sequenz für den Zusammenbau der Titelverbindung beinhaltet die Kondensation der Acylchloride 2a, 2b mit 2-Amino-5-iodbenzoesäure, um das Iodbisamid 5 zu ergeben. Der Endring wird dann durch eine Palladium-katalysierte Vinylierungsreaktion unter Verwendung eines Styrols oder substituierten Styrols angehängt, wie in Schema 2 gezeigt.

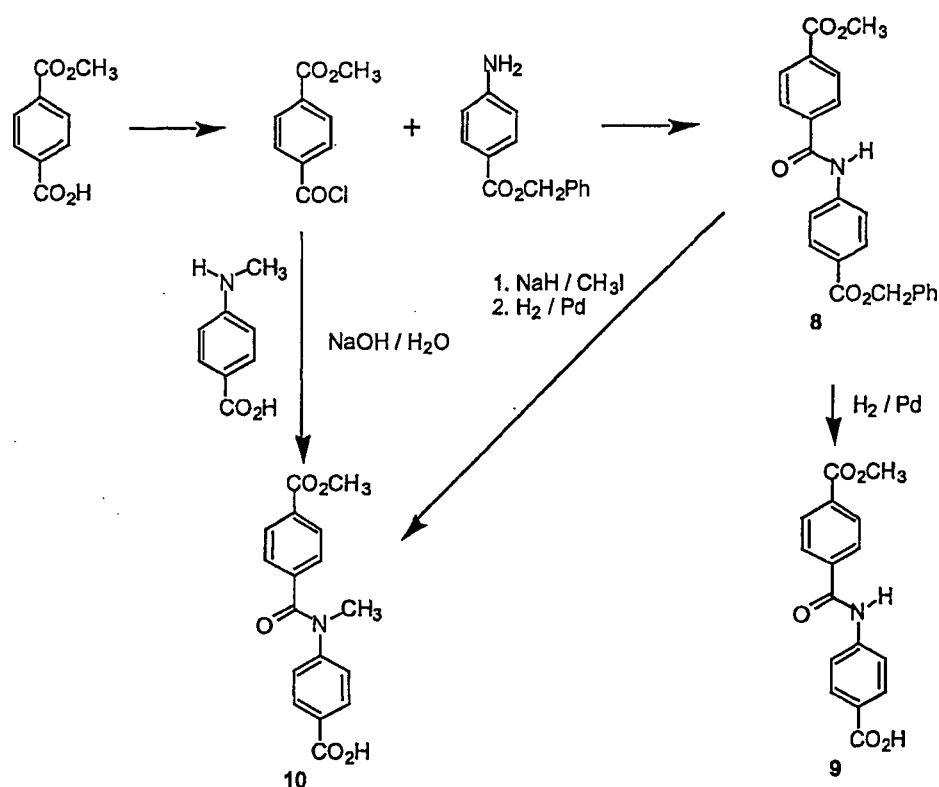
Schema 2



Synthese von Carboxybenzaniliden (2a, 2b)

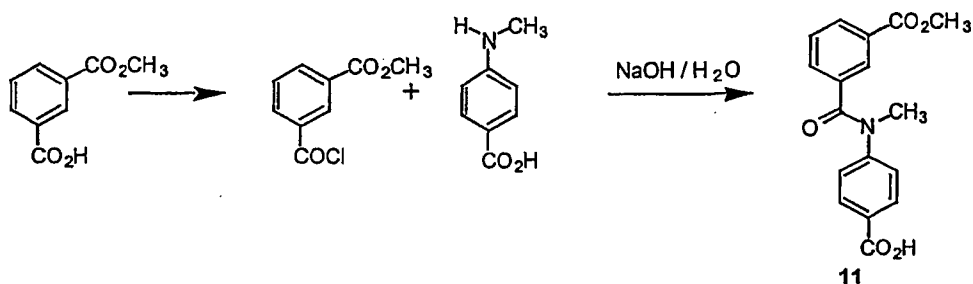
[0076] Carboxybenzanilide mit einer freien Carbonsäure sind eine der Komponenten, die beim Zusammenbau der Titelverbindungen verwendet werden, und die Synthese dieser Zwischenprodukte ist in den Schemata 3 und 4 gezeigt. Monomethylterephthalat wurde durch Umsetzung mit Oxalylchlorid in das entsprechende Acylchlorid überführt. Dieses Acylchlorid wurde mit Benzyl-4-aminobenzoat umgesetzt, was das Benzanilid 8 ergab, das bei der Hydrierung die entsprechende freie Carbonsäure 9 ergab. Das N-Methylamid wurde durch Alkylierung mit Methyljodid in Anwesenheit von Natriumhydrid, gefolgt von Hydrierung, hergestellt, was 10 ergab. Eine kürzere Synthese von 10 beinhaltete die Acylierung von 4-Methylaminobenzoessäure mit dem Acylchlorid, das von Monomethylterephthalat abstammt.

Schema 3



[0077] Das isomere Carboxybenzanilid 11 wurde durch eine ähnliche Sequenz unter Verwendung von Monomethylisophthalat als Ausgangsmaterial erhalten, wie in Schema 4 gezeigt.

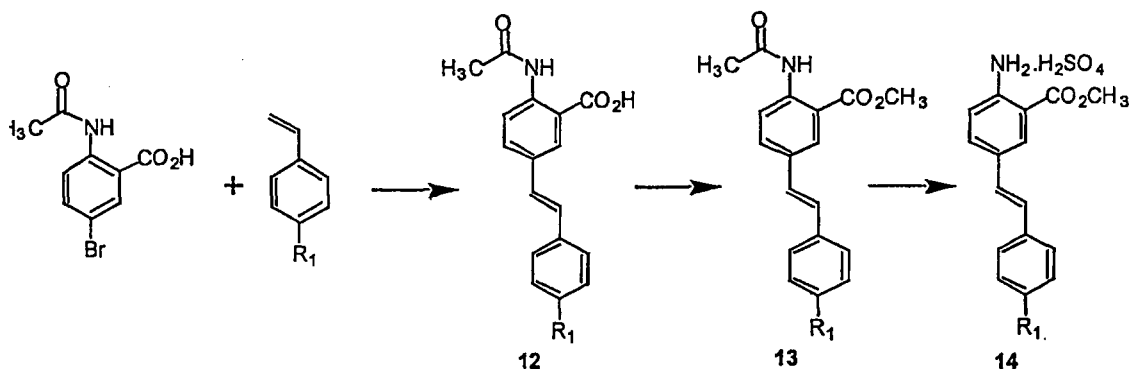
Schema 4



Synthese von Aminostilbenen (3)

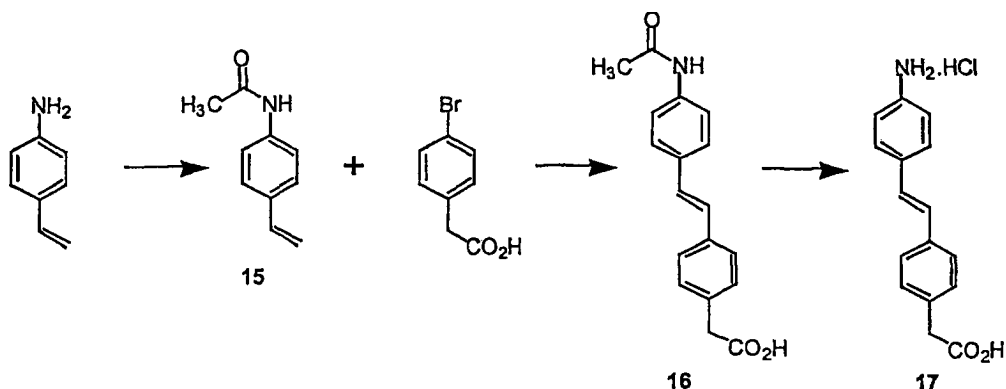
[0078] Die zweite Art von Komponente, die bei der Herstellung der Titelverbindungen verwendet wird, ist ein Aminostilben. Diese Zwischenprodukte werden durch die Palladium(0)-katalysierte Vinylierung von Bromacetaniliden, wie 2-Acetamido-5-brombenzoesäure, hergestellt, was 12 ergab, wie in Schema 5 gezeigt. Die Carbonsäure wurde als Methylester (13) geschützt, und die Acetylgruppe wurde entfernt, was das Anilin 14 ergab.

Schema 5



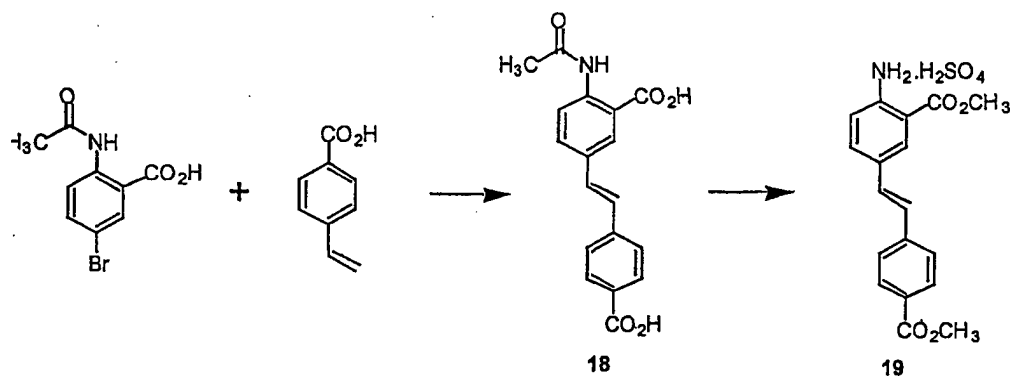
[0079] Aminostilbene mit einer Essigsäure-Seitenkette wurden durch die in Schema 6 gezeigte Sequenz synthetisiert, in der der 4-Vinylacetanilid mit 4-Bromphenylessigsäure aryliert wird, was 16 ergibt, welches mit Salzsäure zu dem entsprechenden Anilin 17 hydrolysiert wurde.

Schema 6



[0080] Aminostilbene mit zwei Carbonsäuregruppen wurden durch die Vinylierung von 2-Acetamido-5-brombenzoesäure mit beispielsweise 4-Vinylbenzoesäure hergestellt, was 18 ergab. Diese Verbindung wurde dann verestert und deacetyliert, was das Anilin 19 ergab (Schema 7).

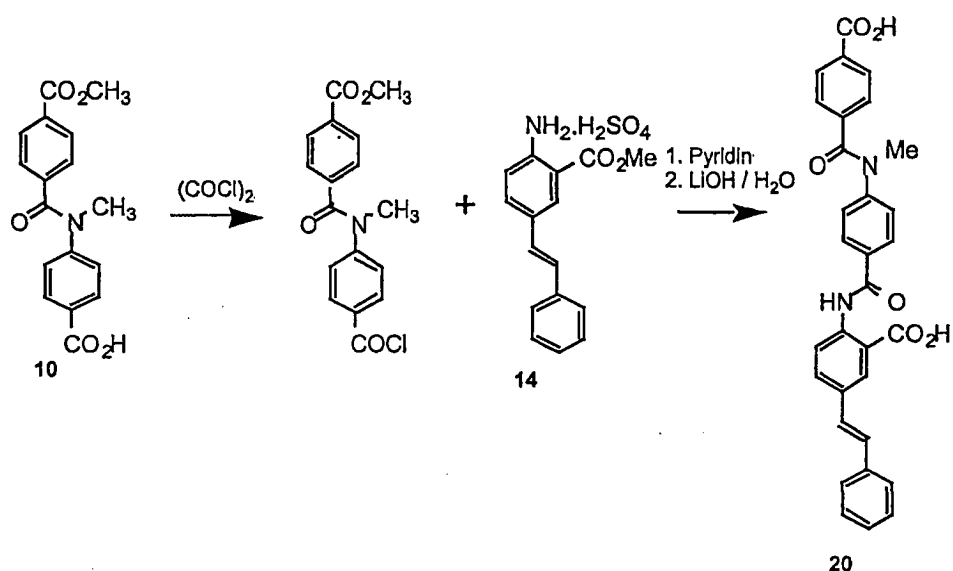
Schema 7



Amidierung von Aminostilbenen

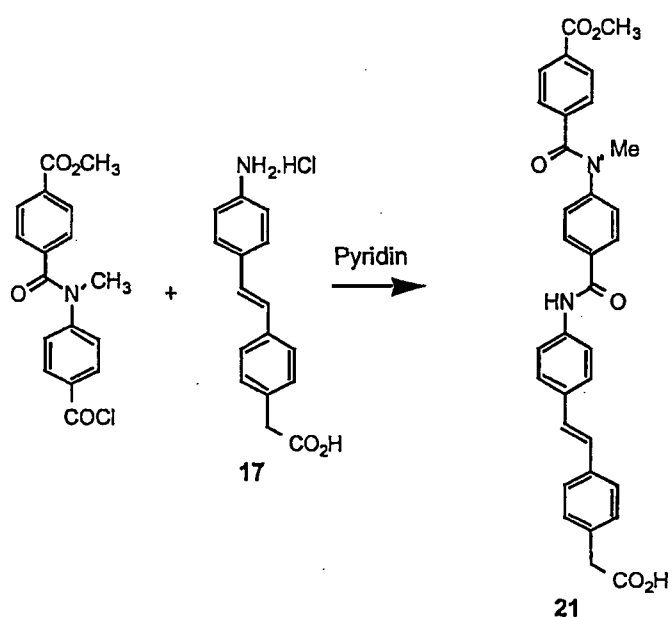
[0081] Die Synthese der Titelverbindungen beinhaltet die Amidierung der Aminostilbene mit den Carboxybenzaniliden, in einigen Fällen gefolgt von der Entfernung der Methylester-Schutzgruppen. Beispielsweise zeigt Schema 8 die Überführung des Carboxyanilids 10 in das entsprechende Acylchlorid, das mit dem Aminostilben 14 kondensiert wird, was nach Hydrolyse der Esterfunktionen das Amid 20 ergibt.

Schema 8



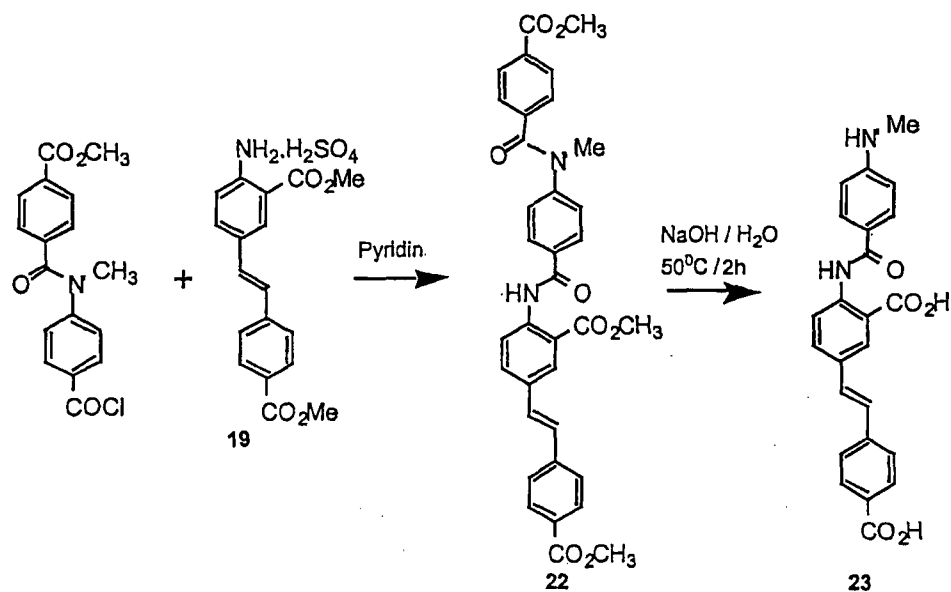
[0082] Ein zweites Beispiel in Schema 9 ist die Kondensation desselben Acylchlorids mit dem Aminostilben 17, was das Amid 21 ergibt.

Schema 9



[0083] In Schema 10 wird dasselbe Säurechlorid mit dem Aminostilben 19 kondensiert, was das Amid 22 ergibt. Nach Behandlung mit überschüssigem wässrigem Natriumhydroxid wurde diese Zwischenprodukt in die Dicarbonsäure 23 überführt, bei der die Terephthaloyl-Gruppe entfernt ist.

Schema 10



[0084] Die in Tabelle 1 gezeigten Verbindungen sind unter Verwendung von Verfahren, die in den Schemata 1 – 10 umrissen sind, oder durch dem Fachmann bekannte Abwandlungen dieser Verfahren hergestellt worden.

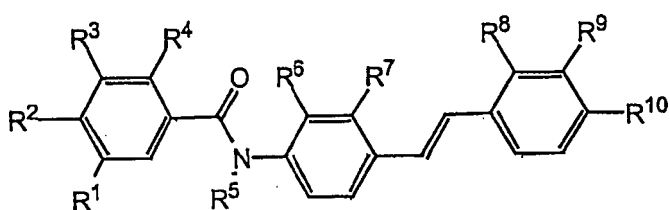


Tabelle 1

Ver- bindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰
25	H	H	H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
26	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
27	H	H	H	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
28	H	H	H	H	CH ₃	CO ₂ H	H	H	H	OCH ₃
41	OH	H	OH	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
42	H	H	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
52	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H
53	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
54	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
59	OCH ₂ CO ₂ H	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
60	OCH ₂ -4- (CO ₂ H)Ph	H	OCH ₂ -4- (CO ₂ H)Ph	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H
61	OCH ₂ -3- (CO ₂ H)Ph	H	OCH ₂ -3- (CO ₂ H)Ph	H	H	CO ₂ H	H	H	H	H

[0085] Die IUPAC-Namen der Verbindungen sind nachstehend in Tabelle 2 aufgeführt. Diese Namen wurden unter Verwendung von Chemistry 4D Draw™ von ChemInnovation Software, Inc., erzeugt.

Tabelle 2

Nr.	IUPAC-Name
25	5-[(1E)-Phenylvinyl]-2-phenylcarbonylamino)benzoesäure
26	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure
27	Methyl-5-((1E)-2-phenylvinyl)-2-(phenylcarbonylamino)benzoat
28	5-[(1E)-2-(4-Methoxyphenyl)vinyl]-2-(N-methylphenylcarbonylamino)benzoesäure
41	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-dihydroxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure
42	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3-methoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure
52	Methyl-5-((1E)-2-phenylvinyl)-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoat
53	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure
54	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure
59	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[[3,5-bis(carboxymethoxy)phenyl]carbonylamino]-benzoesäure
60	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-({3,5-bis[(4-carboxyphenyl)methoxy]phenyl}carbonylamino)benzoesäure
61	5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-({3,5-bis[(3-carboxyphenyl)methoxy]phenyl}carbonylamino)benzoesäure

[0086] Die nachstehende Tabelle 3 zeigt physikalische Daten, die für die in der obigen Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen gesammelt wurden. Diese Daten resultieren aus Protonen-NMR und einigen Massenspektrometrie-Untersuchungen der Verbindungen.

Tabelle 3

Nr.	Daten
25	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,30 (1H, br s), 8,74 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,94 – 7,99 (3H, m), 7,58 – 7,68 (5H, m), 7,39 (2H, sch.b. t, $J = 7,4$ Hz), 7,24 – 7,31 (3H, m); MS (ES(-)) m/z 342 (M-H)
26	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,73 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,39 (2H, sch.b. t, $J = 7,8$ Hz), 7,30 (5H, m), 3,89 (6H, s), 3,76 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 432 (M-H)
27	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11,65 (1H, s), 8,61 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,98 (3H, m), 7,61 – 7,65 (5H, m), 7,37 – 7,42 (2H, m), 7,29 – 7,33 (3H, m), 3,94 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 356 (M-H)
28	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,10 (1H, br s), 7,82 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 7,04 – 7,24 (7H, m), 6,94 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 3,77 (3H, s), 3,29 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 386 (M-H)
41	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,10 (1H, s), 9,72 (2H, s), 8,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,92 (1H, dd, $J = 1,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,37 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,45 (1H, s); MS (ES(-)) m/z 374 (M)
42	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,08 (1H, br s), 10,32 (1H, s), 8,31 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,38 – 7,42 (5H, m), 7,32 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,62 – 6,69 (1H, m), 3,75 (3H, s); MS (ES(-)) m/z 372 (M-H)
52	MS (ES(-)) m/z 416 (M-H)
53	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,95 (1H, br s), 12,24 (1H, s), 8,75 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,94 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 9,0$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,58 (1H, dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,38 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,15 – 7,30 (3H, m), 7,20 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 3,86 (6H, s); MS (ES(-)) m/z 402 (M-H)
54	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,97 (1H, br s), 12,24 (1H, s), 8,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,95 (1H, dd, $J = 2,1$ Hz, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,39 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,24 – 7,31 (3H, m), 7,10 (2H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,77 (1H, app t, $J = 2,1$ Hz), 3,84 (6H, s); MS (ES(-)) m/z 403 (M-H)

59	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,67 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,38 (2H, sch.b. t = 7,3 Hz), 7,27 – 7,30 (3H, m), 7,09 (2H, d, J = 2,1 Hz), 6,76 (1H, t, J = 2,1 Hz), 4,77 (4H, s); MS (ES(–)) m/z 490 (M-H)
60	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,97 – 8,00 (5H, m), 7,58 – 7,64 (6H, m), 7,38 (2H, app t, J = 7,4 Hz), 7,22 – 7,30 (5H, m), 6,99 (1H, s), 5,29 (4H, s); MS (ES(–)) m/z 642 (M-H)
61	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12,42 (3H, br s), 8,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,23 – 7,29 (5H, m), 7,01 (1H, s), 5,29 (4H, s); S (ES(–)) m/z 642 (M-H)

 ^{32}P -CKD-Autophosphorylierungs-Assay

[0087] Die vollständige β -Kinase-Region des humanen Insulin-Rezeptors (CKD) wurde in Baculovirus exprimiert und daraus gereinigt. CKD (4,0 $\mu\text{g/ml}$) in einer Lösung von 29 mM HEPES (pH 7,6), 0,05 % Triton X-100, 10 mM MgCl_2 , 2 mM MnCl_2 (50 μl Endvolumen) wird mit 50 μM ATP und 5 μCi ^{32}P -ATP (3000 Ci/mMol) vereinigt. Eine Testverbindung oder das Vehikel (Dimethylsulfoxid (DMSO)) wurde zu einer DMSO-Endkonzentration von 1 % dazugegeben. Die Mischung wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 μl 200 mM EDTA beendet. Ein 30 μl -Volumen wurde entfernt, mit 5 μl 6x Laemmli-Natriumdodecylsulfat- (SDS-) Behandlungspuffer gemischt und 5 Minuten auf 94 °C erwärmt. Eine 20 μl -Aliquote wurde dann auf einem SDS-PAGE-Gel laufen gelassen. Die Radioaktivität, die der CKD-Bande einverleibt ist, wird durch Phosphorimaging des Gels oder Szintillationszählung der ausgeschnittenen Banden quantitativ bestimmt. Die Potenz einer Verbindung (bei einer Konzentration von 10 μM) für die Erhöhung der Phosphorylierung wurde als Prozent des Vehikelniveaus ausgedrückt. Die Ergebnisse dieses Assays sind in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4

Verbindung Nr.	Aktivität % gegenüber Kontrolle
25	59
26	107
27	73
28	75
41	80
42	123
52	54
53	105
59	94
60	80

Glucosetransport-Aktivität

[0088] 3T3 L1-Fibroblasten (ATCC) wurden in Dulbecco's Modifiziertem Eagle's Medium (DMEM) mit 10 % fetalem Rinderserum (FBS) gezüchtet. Die Zellen wurden bei einer Dichte von 3×10^4 Zellen/Vertiefung in Platten mit 24 Vertiefungen plattiert. Zwei Tage nachdem Konfluenz erreicht war, wurden die Zellen 3 Tage lang mit 0,5 mM Isobutylmethylxanthin (IBMX), 1 μ M Dexamethason und 1,7 μ M Insulin behandelt. Die Zellen wurden dann 2 weitere Tage in DMEM mit 1,7 μ M Insulin überführt. Die Zellen wurden zusätzliche 4 Tage in DMEM mit 10 % FBS gehalten. Schließlich wurden die Zellen über Nacht ohne Serum in 0,1 % Rinder-Serumalbumin (BSA) in DMEM ausgehungert.

[0089] Am. folgenden Tag wurde das Medium durch 150 mM NaCl, 1,7 mM KCl, 0,9 mM CaCl_2 , K_2HPO_4 (pH 7,4) ersetzt, dem entweder die experimentelle Verbindung oder ihr Vehikel (DMSO) zugesetzt war. Insulin oder sein Vehikel (0,01 BSA) wurde in dem Assay-Puffer (der Testverbindung bzw. Vehikel enthielt) auf eine Endkonzentration von 5,6 nM verdünnt. Nach 30-minütiger Inkubation bei 37 °C wurden 5 μ Ci/ml ^{14}C -2-Desoxy-D-glucose dazugegeben, und die Inkubation wurde zusätzliche 30 min bei 37 °C fortgesetzt. Die Zellen wurden dann dreimal mit eiskalter PBS/20 mM Glucose gewaschen und in 250 μ l Lyse-Puffer (50 mM Hepes, pH 7,6, 1 % Triton X-100) 30 Minuten bei Raumtemperatur lysiert. Die Radioaktivität in dem Lysat wurde durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt.

[0090] Wenn ^{14}C -2-Desoxy-D-glucose in die Zelle transportiert ist, wird sie nicht freigesetzt. Der Glucose-Transport ist deshalb proportional zu der Menge an Radioaktivität in dem Lysat. Die Verbindungen wurden bei Konzentrationen von 1 μ M bis 56 μ M getestet. Die Konzentration an Verbindung, die notwendig ist, um eine Erhöhung des Glucose-Transports zu erzeugen, die 50 % der Antwort von 100 nM Insulin ist (unter Verwendung von 5,6 nM Insulin als unterer Grenze), wurde als EC50 (wirksame Konzentration) berechnet.

Herstellung einer oralen pharmazeutischen Zusammensetzung – Feststoffdosis-Formulierung

[0091] Eine pharmazeutische Zusammensetzung für die orale Verabreichung kann durch Vereinigen der Folgenden hergestellt werden:

	<u>%Gew./Gew.</u>
Verbindung dieser Erfindung	10%
Magnesiumstearat	0,5%
Stärke	2,0%
HPM-Cellulose	1,0%
Mikrokristalline Cellulose	86,5%

[0092] Die Mischung kann zu Tabletten komprimiert oder in Hartgelatine kapseln gefüllt werden.

[0093] Die Tabletten können beschichtet werden, indem man eine Suspension von Filmbildner (z.B. HPM-Cellulose), Pigment (z.B. Titandioxid) und Weichmacher (z.B. Diethylphthalat) aufrägt und den Film über Verdampfen des Lösungsmittels trocknet. Der Filmüberzug kann 2 % bis 6 % des Tablettengewichts, bevorzugt etwa 3 %, umfassen.

Herstellung einer oralen pharmazeutischen Zusammensetzung – Kapsel

[0094] Eine pharmazeutische Zusammensetzung einer Verbindung der Erfindung, die für die orale Verabreichung geeignet ist, kann auch durch Vereinigen der Folgenden hergestellt werden:

	<u>%Gew./Gew.</u>
Verbindung dieser Erfindung	20%
Polyethylenglycol 400	80%

[0095] Die medizinische Verbindung wird in dem flüssigen Träger unter Zusatz eines Verdickungsmittels, falls erforderlich, dispergiert. Die Formulierung wird dann durch ein geeignetes Verfahren in eine Weichgelatine kapsel eingeschlossen.

Pharmazeutische Zusammensetzung für die parenterale Verabreichung

[0096] Eine pharmazeutische Zusammensetzung für die parenterale Verabreichung kann durch Vereinigen der Folgenden hergestellt werden:

Bevorzugte Konzentration

Verbindung dieser Erfindung

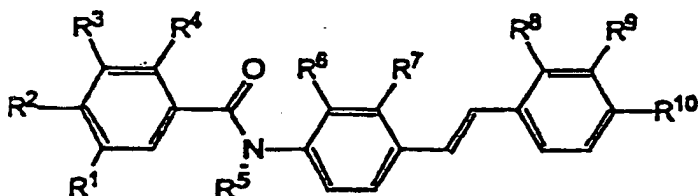
1,0%

Kochsalzlösung

99,0%

[0097] Die Lösung wird sterilisiert und in sterile Behälter eingeschlossen.**Patentansprüche**

1. Verbindung der Formel



worin

R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig Wasserstoff, Hydroxyl oder gegebenenfalls substituiertes niederes C₁-C₆-Alkoxy sind,

R⁵ Wasserstoff, niederes C₁-C₆-Alkyl, substituiertes niederes C₁-C₆-Alkyl oder C₆-C₁₄-Aryl ist,

R⁶ -C(O)OR¹³, worin R¹³ Wasserstoff oder niederes C₁-C₆-Alkyl ist, ist,

R⁷ Wasserstoff, niederes C₁-C₆-Alkyl oder -C(O)OR¹³, worin R¹³ die vorstehenden Bedeutungen hat, ist,

R⁸ und R⁹ unabhängig Wasserstoff, niederes C₁-C₆-Alkyl, substituiertes niederes C₁-C₆-Alkyl, Halogen, Hydroxyl, niederes C₁-C₆-Alkoxy, Carboxyl, -NR¹¹R¹², -C(O)NR¹¹R¹² sind, worin R¹¹ und R¹² unabhängig Wasserstoff, niederes C₁-C₆-Alkyl, substituiertes niederes C₁-C₆-Alkyl, C₆-C₁₄-Aryl, substituiertes C₆-C₁₄-Aryl, C₆-C₁₄-Aryl(niederes C₁-C₆-alkyl, substituiertes C₆-C₁₄-Aryl(niederes C₁-C₆-alkyl, C₅-C₁₄-Heteroaryl(niederes C₁-C₆-alkyl, substituiertes C₅-C₁₄-Heteroaryl(niederes C₁-C₆-alkyl, C₅-C₁₄-Heterocyclyl, substituiertes C₅-C₁₄-Heterocyclyl, C₅-C₁₄-Heteroaryl oder substituiertes C₅-C₁₄-Heteroaryl sind,

R¹⁰ Wasserstoff, niederes C₁-C₆-Alkyl, substituiertes niederes C₁-C₆-Alkyl, Halogen, Hydroxy, niederes C₁-C₆-Alkoxy, -C(O)OR¹³, worin R¹³ die vorstehende Bedeutung aufweist, -SO₃H oder -C(O)NR¹¹R¹², worin R¹¹ und

R¹² die vorstehenden Bedeutungen aufweisen, ist;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon; oder ein einzelnes Stereoisomer oder eine Mischung von Stereoisomeren davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Verbindung 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-(phenylcarbonylamino)benzoesäure, 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure, Methyl-5-((1E)-2-phenylvinyl)-2-(phenylcarbonylamino)benzoat, 5-[(1E)-2-(4-Methoxyphenyl)vinyl]-2-(N-methyl-phenylcarbonylamino)benzoesäure, 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-dihydroxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure, 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3-methoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure, Methyl-5-((1E)-2-phenylvinyl)-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoat, 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure, 5-((1E)-2-phenylvinyl)-2-[(3,5-dimethoxyphenyl)carbonylamino]benzoesäure und 5-((1E)-2-Phenylvinyl)-2-[(3,5-bis(carboxymethoxy)phenyl)carbonylamino]benzoesäure oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

3. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Erhöhung der Glucoseaufnahme.

4. Verwendung nach Anspruch 3, worin das Arzneimittel zur Behandlung von nicht Insulin abhängigem Diabetes mellitus, Hyperglykämie oder anderen Krankheiten, welche ein Ungleichgewicht des Glucosespiegels beinhalten, ist.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend:

- (a) eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als Wirkstoff und
- (b) einen pharmazeutisch annehmbaren Träger.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 5 zur Behandlung eines Säuger-Krankheitszustandes ausgewählt aus Hyperglykämie, Diabetes Typ I und Diabetes Typ II.

7. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Sti-

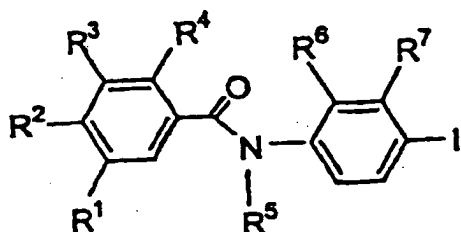
mulierung der Kinaseaktivität des Insulinrezeptors.

8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Aktivierung des Insulinrezeptors.

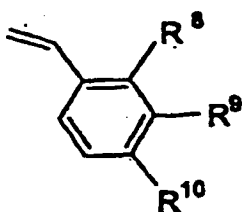
9. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Stimulierung der Aufnahme von Glucose in Zellen, die den Insulinrezeptor aufweisen.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, wobei das Verfahren umfasst:

(a) Reaktion einer Iodbisamid-Verbindung der Formel

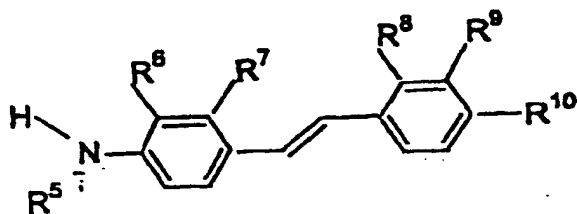


worin $R^1 - R^7$ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Styrol oder einem substituierten Styrol der Formel

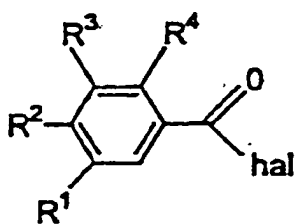


worin $R^8 - R^{10}$ wie in Anspruch 1 definiert sind, oder

(b) Acylierung einer Verbindung



worin $R^5 - R^{13}$ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



worin hal Chlor oder Brom ist und $R^1 - R^4$ und $R^{11} - R^{13}$ wie in Anspruch 1 definiert sind; oder

(c) chemische Behandlung von einem oder mehreren Substituenten $R^1 - R^{10}$, wobei der Substituent in einen anderen Substituenten $R^1 - R^{10}$ umwandelbar ist, oder

(d) Einführung eines Substituenten $R^1 - R^{10}$ in einen, zwei oder alle drei der Phenylringe, oder

(e) Deblockierung einer geschützten Gruppe oder

(f) Salzbildung oder Interkonversion oder

(g) Ester- oder Amidhydrolyse oder

(h) Freisetzung einer freien Säure oder Base von einer Verbindung der Formel I, wobei $R^1 - R^{12}$ wie vorstehend definiert sind, oder

(i) Stereoisomertrennung oder -synthese.

11. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als ein Modell zur Erlangung und/oder Entwicklung von Verbindungen, welche die Funktion der Stimulierung der Kinaseaktivität des Insulinrezeptors, der Ak-

tivierung des Insulinrezeptors und/oder der Stimulierung der Aufnahme von Glucose aufweisen.

12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von nicht Insulin abhängigem Diabetes mellitus, Hyperglykämie oder anderen Krankheiten, welche ein Ungleichgewicht des Glucosespiegels beinhalten, umfassend die gemeinsame Verabreichung der Verbindung mit einer möglicherweise subtherapeutischen Dosis von Insulin, um therapeutische Wirksamkeit zu erreichen.

13. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes Typ II, umfassend die gemeinsame Verabreichung der Verbindung mit einer möglicherweise subtherapeutischen Dosis eines Nicht-Insulin-Antidiabetikums oder einer anderen Behandlung für Diabetes Typ II.

14. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zum Validieren, Optimieren oder Standardisieren von Bioassays.

15. Radioaktiv markierte Verbindung nach irgendeinem der Ansprüche 1 oder 2.

16. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 15 als diagnostisches Mittel zum Identifizieren und/oder Erhalten von Verbindungen, welche die Funktion des Stimulierens der Kinaseaktivität des Insulinrezeptors, des Aktivierens des Insulinrezeptors und des Stimulierens der Aufnahme von Glucose aufweisen.

17. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als Glucoseaufnahme-Förderer.

18. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 oder von einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 5 oder 6 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Krankheit.

19. Verwendung nach Anspruch 18, worin die Krankheit Hyperglykämie oder Diabetes ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen