

(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
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/065387 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/53

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/000040

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Januar 2004 (07.01.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 01 788.7 20. Januar 2003 (20.01.2003) DE

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

(72) Erfinder: PETRY, Stefan; Johannesallee 12, 65929
Frankfurt (DE). BARINGHAUS, Karl-Heinz; Wein-
gartenstrasse 31, 61200 Wölfersheim (DE). TEN-
NAGELS, Norbert; Albert-Blank-Str. 38, 65931
Frankfurt (DE). MUELLER, Guenter; Im Haindell 1b,
65843 Sulzbach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

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

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

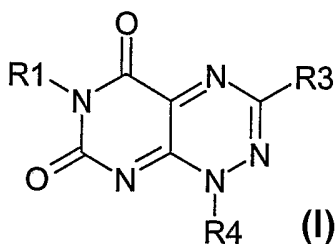
Veröffentlicht:

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

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

(54) Title: PYRIMIDO[5,4-E][1,2,4]TRIAZINE-5,7-DIONES, METHODS FOR PRODUCING THE SAME AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: PYRIMIDO[5,4-e][1,2,4]TRIAZIN-5,7-DIONE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazine-5,7-diones and their physiologically acceptable salts and physiologically functional derivatives. The invention relates therefore to the compounds of formula (I) wherein the residues are defined as indicated, to the physiologically salts thereof and to methods for producing the same. The inventive compounds are suited for use, for example, as antidiabetic agents.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dione sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate. Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die

angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

WO 2004/065387 A1

Beschreibung

Pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dione, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

5

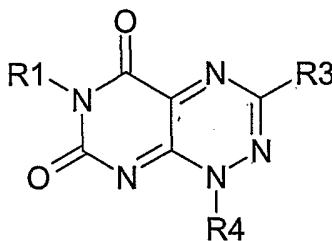
Die Erfindung betrifft Pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dione sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionellen Derivate.

In JP 96-67814 sind strukturähnliche Verbindungen als Antikrebsmittel beschrieben.

10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 und 2 möglich ist. Die Verbindungen sollen dazu eine merkliche Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

worin bedeuten

20

R1, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-

25

(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann, SO₂-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CO-Heteroalkyl, N(R₁₄)(R₁₅) oder Heteroalkyl;

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

10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

15 R₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl,;

R₃, R₄ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R₁₃ substituiert sein kann, OR₁₃, COOR₁₃, CON(R₁₄)(R₁₅), N(R₁₄)(R₁₅) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR₁₃, R₁₃, CF₃, OCF₃, COOR₁₃ oder CON(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann, SO₂-N(R₁₄)(R₁₅), COOR₁₃, CO-Heteroalkyl, N(R₁₄)(R₁₅) oder Heteroalkyl;

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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder
5 mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R3 (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl-Phenyl, wobei der Phenylring mit F,
10 Cl, Br, OR13 oder R13 substituiert sein kann;

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-D;

R13 (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;
15

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R3 und R4 können sowohl geradkettig wie
verzweigt sein.

20

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I
auftreten, wie zum Beispiel COOR13, so können sie alle unabhängig voneinander die
angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

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
30 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche
Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer
Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und

Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Al-
5 kalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), 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
20 Metaboliten hiervon zu bilden.

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

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

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

- 5 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von

10 Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten 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

15 geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute 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. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare

20 Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. 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

25 Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich 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

30 kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten

pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

- 5 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
- 10 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, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure
- 15 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung

20 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

25 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

30 Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat,

gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten

5 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

10 arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß

15 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

20 Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

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

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der

30 Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im

allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische
5 Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration
10 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.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

15 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen 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
20 pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633),
25 GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,
30 Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

5

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

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaqueside, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

5

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

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

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

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

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

25

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

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

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

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

15

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

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

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

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

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit
30 einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

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

5 Asakawa, A, et al., M.: *Hormone and Metabolic Research* (2001), 33(9); 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (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)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)),

15 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure

20 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-

25 Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder
Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

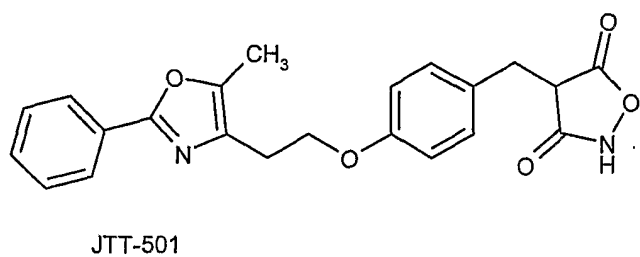
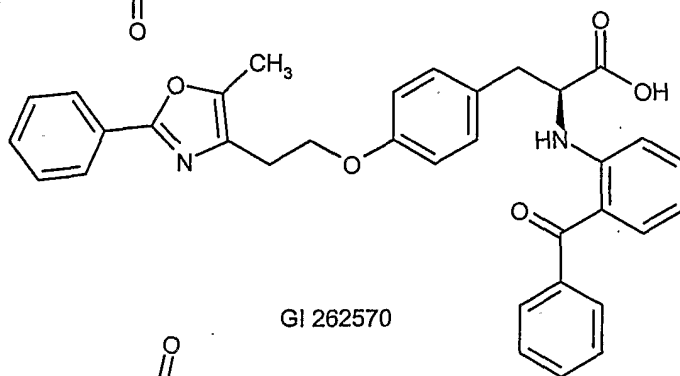
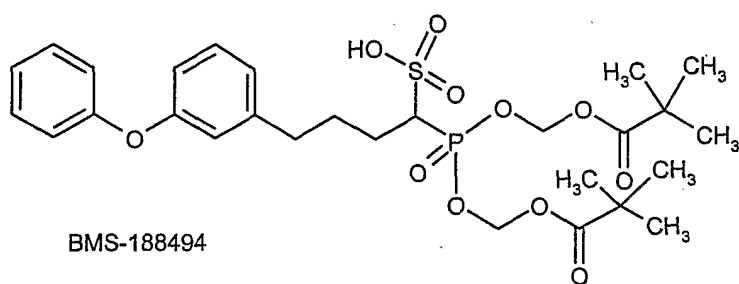
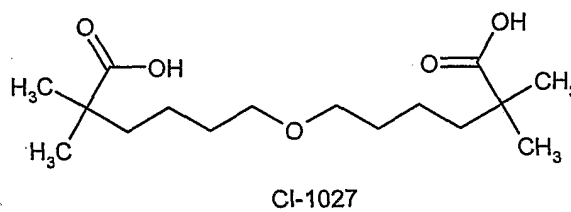
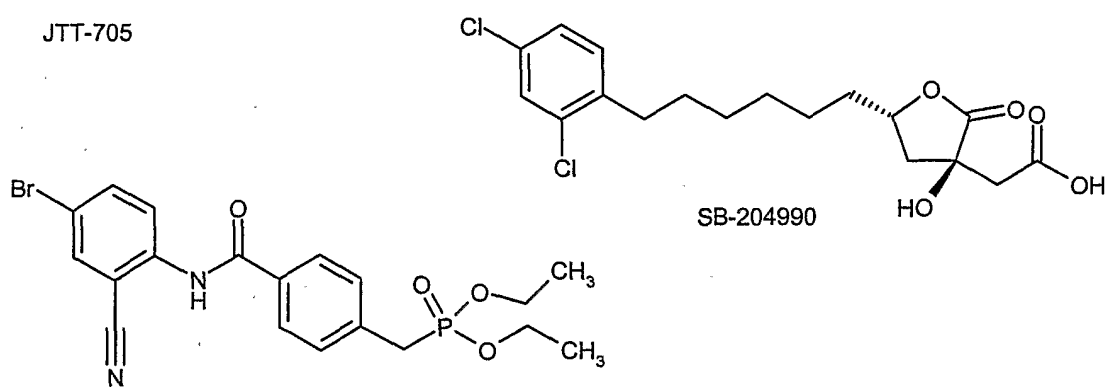
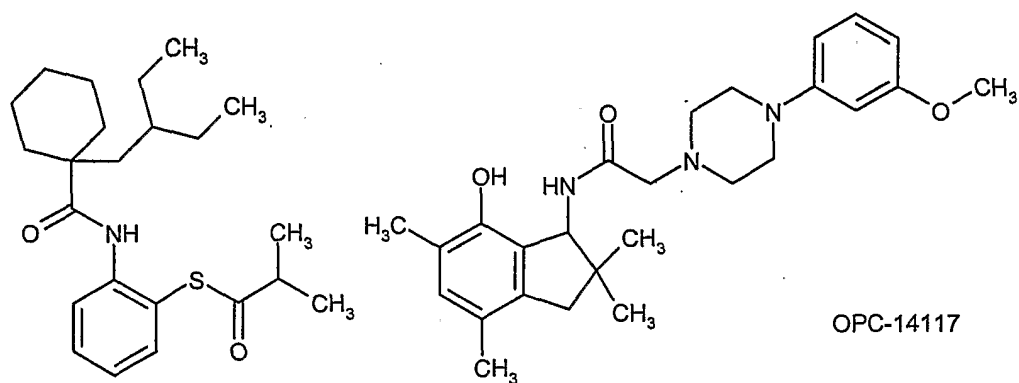
10 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
15 Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. 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
20 mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch 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.

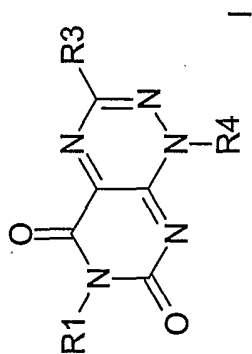
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen
25 Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und
wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als
unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen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



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

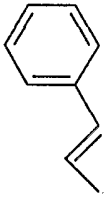
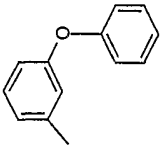
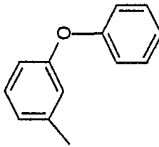
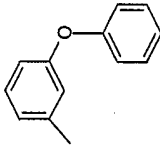
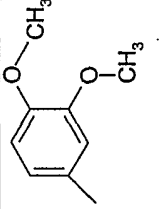
16

Tabelle 1: Beispiele der Formel I



Bsp.	R1	R3	R4	MS*
1	CH ₃		CH ₂ -CH ₃	ok
2	CH ₃		CH ₂ -CH ₃	ok
3	CH ₃		CH ₂ -CH ₃	ok

17

4	CH ₃		(CH ₂) ₂ -D	ok
5	CH ₃		(CH ₂) ₃ -CH ₃	ok
6	CH ₃		CH ₂ -CH ₃	ok
7	CH ₃		CH ₂ -CH ₃	ok
8	CH ₃		(CH ₂) ₃ -CH ₃	ok

* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde.

Die Verbindungen der Formel I, und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs können zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

- 5 Solche Arzneimittel eignen sich insbesondere zur Behandlung von Diabetes Typ 1 und 2, Insulinresistenz und krankhafter Dickleibigkeit. Sie eignen sich darüber hinaus auch zur Behandlung von überhöhten Blutfettwerten, Bluthochdruck, Atherosklerose, Fehlfunktionen des Immunsystems, Autoimmunkrankheiten, allergischen Krankheiten wie Asthma, bei Osteoporose, Proliferationsstörungen wie Krebs und Psoriasis,
- 10 Krankheiten mit verminderter oder erhöhter Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Cytokinen, die die Freisetzung von Wachstumshormonen auslösen, Infektionskrankheiten oder Erkrankungen des Nervensystems wie Alzheimer und Schizophrenie.
- 15 Die Verbindungen der Formel I, und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs können weiterhin zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, wobei dieses Arzneimittel eine PTPase inhibiert. Als PTPasen können dabei insbesondere PTP1B, CD45, LAR, SHP-1, SHP-2, PTPa oder HePTP auftreten.
- 20 Schließlich können Verbindungen der Formel I, und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, wobei dieses Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten insbesondere Diabetes Typ 1 und 2, Insulinresistenz, krankhafter Dickleibigkeit,
- 25 überhöhten Blutfettwerten, Bluthochdruck, Atherosklerose, Fehlfunktionen des Immunsystems, Autoimmunkrankheiten, allergischen Krankheiten wie Asthma, bei Osteoporose, Proliferationsstörungen wie Krebs und Psoriasis, Krankheiten mit verminderter oder erhöhter Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Cytokinen, die die Freisetzung von Wachstumshormonen auslösen, Erkrankungen des
- 30 Nervensystems wie Alzheimer und Schizophrenie und Infektionskrankheiten eingesetzt werden kann.

Weiterhin können Verbindungen der Formel I, und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, (wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie) sowie Herzinfarkt, Myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen

5 Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Insulinresistenz, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft die Herstellung eines Arzneimittels enthaltend wenigstens eine
10 Verbindung dieser Erfindung, wobei der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

15

Hemmung der Phosphotyrosinphosphatase 1B (PTP1B)

Im folgenden wird Aufbau und Durchführung eines in vitro Assays zum Nachweis einer Phosphatase inhibierenden Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen
20 dargestellt. Beschrieben wird die Gewinnung der Enzympräparation und die Durchführung des Assays.

Gewinnung der Enzympräparation:

A) Zellkultur:

25 Sf9 (invitrogen) Zellen werden in Spinnerflaschen bei 28°C in Grace's supplementiertem Medium (Gibco-BRL) mit 10% Hitze-inaktiviertem fetalen Kälberserum (Gibco-BRL) following the protocol of Summers and Smith (A Manual for Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures [Bulletin No. 15555]. Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX,
30 1987) kultiviert.

Konstruktion von rekombinanten Baculovirus Transfervektoren: cDNA kodierend für die regulatorischen and katalytischen Domänen der menschlichen PTP1B, aber ohne

die carboxy-terminale hydrophobe Region (entsprechend 1-299 aa) wurde über Polymerasekettenreaktion über Primer mit günstigen Klonierungsstellen und geeigneten cDNA Matrizen erhalten und dann in Baculovirusexpressionsvektoren (Amersham Pharmacia Biotech.) kloniert. Die rekombinanten Baculoviren wurden mit Hilfe des Bac-to-Bac Baculovirus Expressionsystems (Gibco-BRL) hergestellt. In Kürze, das Gen wurde in das pFASTBAC Donorplasmid kloniert, welches am 5'-Ende der cDNA eine FLAG Sequenz besitzt. Das resultierende Plasmid wurde in kompetente DH10BAC Escherichia coli Zellen transformiert. Nach der Transposition und Antibiotikaselektion wurde die rekombinante Plasmid-DNA von selektierten E. coli Kolonien isoliert und dann für die Transfektion von Sf9 Insektzellen benutzt. Der Viruspartikel im Überstandsmedium wurde dreimal amplifiziert bis auf ein virales Stockvolumen von 500 ml.

B) Produktion of rekombinatem Protein:

Baculovirusinfektion einer 500-ml Spinnerkultur von Sf9 Zellen wurde im wesentlichen durchgeführt wie von Summers und Smith beschrieben (s.o.). Sf9 Zellen bei einer Dichte von $1-3 \times 10^6$ Zellen/ml wurden durch Zentrifugation bei 300 g für 5 min pelletiert, der Überstand wurde entfernt und die Zellen in einer Dichte von 1×10^7 Zellen/ml in einem geeigneten rekombinanten Viralstock (MOI 10) resuspendiert. Nach sachtem Schütteln für 1.5 Std. bei Raumtemperatur wurde frisches Medium hinzugegeben, um eine Zelldichte von 1×10^6 Zellen/ml zu erreichen. Die Zellen wurden dann in Suspension bei 28°C für geeignete Perioden nach Postinfektion kultiviert.

C) Zelluläre Fraktionierung und Gesamtzellextrakte von infizierten Sf9 Zellen:

Eine geeignete Zeit nach der Postinfektion wurden Aliquots einer Analyse der Proteinexpression durch SDS-PAGE und Westernblotanalyse unterzogen. Die zelluläre Fraktionierung wurde durchgeführt wie beschrieben (Cromlish, W. and Kennedy, B. Biochem. Pharmacol. 52: 1777-1785, 1996). Gesamtzellextrakte wurden von 1-ml Aliquots der infizierten Sf9 Zellen nach bestimmten Zeiten Postinfektion gewonnen. Die pelletierten Zellen (300 g, 5 min) wurden einmal in Phosphategepufferter Saline (4°C) gewaschen, resuspendiert in 50 µl Wasser und durch

wiederholtes Einfrieren/Auftauen aufgeschlossen. Proteinkonzentrationen wurden mit Hilfe der Bradfordmethode (Pierce) und Rinderserumalbumin als Standard bestimmt.

Durchführung des Assays:

5 A) Dephosphorylierung eines Phosphopeptids:

Dieser Assay beruht auf der Freisetzung von Phosphat aus einem Konsenssubstratpeptid, welches im nanomolaren Konzentrationsbereich durch die Malachitgrün-Ammoniummolybdate-Methode (Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S., Candia, O.A. Anal Biochem. 100: 95-97, 1979) adaptiert für das

- 10 Mikrotiterplattenformat nachgewiesen wird. Das Dodecatrisphosphopeptid, TRDIYETDYRK (Biotrend, Köln) entspricht den Aminosäuren 1142-1153 der katalytischen Domaäne des Insulinrezeptors und wird (auto)phosphoryliert an den Tyrosinresten 1146, 1150, und 1151. Die rekombinante hPTP1B wurde mit Assaypuffer verdünnt (40 mM Tris/HCl, pH 7.4, 1 mM EDTA, 20 mM DTT),
- 15 entsprechend einer Aktivität von 1000-1500 nmol/min/mg Protein und (eine 20 µl-Portion) dann vorinkubiert (15 min, 30°C) in Ab- oder Anwesenheit der Testsubstanz (5 µl) in der gewünschten Konzentration (Endkonz. DMSO 2 % max.) in einem Gesamtvolumen von 90 µl (Assaypuffer). Zum Start der Dephosphorylierungsreaktion wurde das Peptidsubstrat (10 µl, prewarmed at 30°C) zur vorinkubierten
- 20 Enzympräparation mit oder ohne Testsubstanz (Endkonz. 0.2-200 µM) hinzugegeben und die Inkubation für 1 Std. fortgesetzt. Die Reaktion wurde beendet durch Hinzufügen von 100 µl Malachitgrünhydrochlorid (0.45 %, 3 Teile), Ammoniummolybdattetrahydrat (4.2 % in 4 N HCl, 1 Teil) und 0.5 % Tween 20 als Stopplösung. Nach 30 min Inkubation bei 22°C für die Entwicklung der Farbe wurde die
- 25 Absorption bei 650 nm mit Hilfe eines Mikrotiterplattenlesegeräts (Molecular Devices) bestimmt. Proben und Leerwerte wurden als Dreifachwerte gemessen. Die PTP1B Aktivität wurde als Nanomole an freigesetztem Phosphat pro min und mg Protein mit Kaliumphosphat als Standard berechnet. Die Inhibition der rekombinanten hPTP1B durch Testsubstanzen wurde als Prozent der Phosphatasekontrolle berechnet. Die
- 30 IC₅₀-Werte zeigen signifikante Übereinstimmung mit einer Vier-Parameter-nichtlinearen logistischen Regressionskurve.

B) Spaltung von p-Nitrophenylphosphat:

Dieser Assay beruht auf der Absorptionsveränderung des nicht-physiologischen Substrats p-Nitrophenylphosphat während der Spaltung zu Nitrophenol unter Standardbedingungen (Tonks, N.K., Diltz, C.D., Fischer, E.H. J. Biol. Chem. 263: 5 6731-6737, 1988; Burke T.R., Ye, B., Yan, X.J., Wang, S.M., Jia, Z.C., Chen, L., Zhang, Z.Y., Barford, D. Biochemistry 35: 15989-15996, 1996). Die Inhibitoren werden in geeigneter Verdünnung zu den Reaktionsgemischen pipettiert, die 0.5-5 mM p-Nitrophenylphosphat enthalten. Die folgenden Puffer wurden benutzt (Gesamtvolumen 100 µl): (a) 100 mM Natriumazetat (pH 5.5), 50 mM NaCl, 0.1 % (w/v) 10 Rinderserumalbumin, 5 mM Glutathion, 5 mM DTT, 0.4 mM EGTA und 1 mM EDTA; (b) 50 mM Hepes/KOH (pH 7.4), 100 mM NaCl, 0.1 % (w/v) Rinderserumalbumin, 5 mM Glutathion, 5 mM DTT und 1 mM EDTA. Die Reaktion wurde gestartet durch Zugabe von Enzym und in Mikrotiterplatten bei 25°C für 1 Std. durchgeführt. Die Reaktion wurde beendet durch Zugabe 100 µl 0.2 N NaOH. Die Enzymaktivität wurde 15 bestimmt durch Messung der Absorption bei 405 nm mit geeigneten Korrekturen für Absorption der Testsubstanzen und von p-Nitrophenylphosphat. Die Ergebnisse wurden als Prozent der Kontrolle ausgedrückt, in dem die Menge an gebildetem p-Nitrophenol in den Testsubstanz-behandelten Proben (nmol/min/mg Protein) mit der Menge in den unbehandelten Proben verglichen wurde. Der Mittelwert und die 20 Standardabweichung wurden berechnet, die IC50-Werte wurden durch Regressionsanalyse des linearen Anteils der Hemmkurven bestimmt.

C) Spaltung von DIFMUP

Dieser Assay beruht auf der Absorptionsveränderung des nicht-physiologischen 25 Substrats 6,8-Difluoro-4-methylumbelliferylphosphat (DFMUP) während der Spaltung zu 6,8-Difluoro-4-methylumbelliferyl (interne Nr. DEAV2002/0001 DE NP). Die Reaktion erfolgt in einer schwarzen Mikrotiterplatte bei einer Temperatur von 37°C. Es werden 120 µl Reaktionspuffer bereitgestellt, der die folgenden Komponenten enthält: 100 ng/ ml rekombinante humane Proteintyrosinphosphatase PTP1b; 50 mM 30 Hepes pH 6,9; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2 mM DTT und Inhibitoren in geeigneter Verdünnung. Die Phosphatasereaktion wird durch Zugabe von 15 µl DIFMUP-Lösung gestartet, die das Substrat mit der 10fachen Konzentrationen der

gewünschten Endkonzentration im Endvolumen enthält und die Fluoreszenz bei in einem Fluoreszenz-Mikrotiterplatten-Photometer bei 358-455 nm in Zeitintervallen von 30 Sekunden über 15 Minuten gemessen. Maß für die Enzymaktivität ist die gesteigerte Fluoreszenz, welche grafisch dargestellt werden kann. In Abhängigkeit der 5 verwendeten Inhibitorkonzentration ergibt sich eine Reduktion der enzymatischen Aktivität, die Inhibitiorkonzentration, bei welcher eine halbmaximale Enzymaktivität beobachtet wird, bezeichnet man als IC50.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

10

Bsp.	IC50 µM
1	0,75
2	0,38
3	0,24
4	0,22
5	5,2
6	0,44
7	0,7
8	2,5

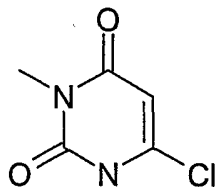
Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Phosphotyrosin 1 B hemmen. Deshalb sind sie zur Senkung des Blutzucker- und Insulinspiegels gut geeignet sowie zur Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 1 15 und Typ 2.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

20

Experimenteller Teil:

Chloruracil (1)



5 Barbitursäure (10 g, 78,1 mmol) wird bei 0° C vorsichtig mit Phosphorylchlorid (55 mL) versetzt. Anschließend tropft man Wasser zu (1,7 mL), so dass die Temperatur 5° C nicht übersteigt. Der Ansatz wird 5 h unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen auf Eis gegossen. Das Produkt wird mit Ethylacetat (3x100 mL) extrahiert und getrocknet (Na₂ SO₄). Der Ansatz wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert

10

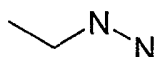
Ausbeute: 10,7 g (93%)

NMR: H730335

MS: E32934

15

Ethylhydrazin (2)



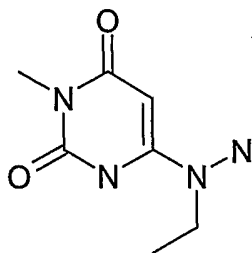
20

Zu Hydrazinhydrat (250 mL) tropft man unter intensivem Rühren eine Lösung von Ethylbromid (38 mL) in Ethanol (50 mL) zu, so dass die Temperatur 30° C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h gerührt. Der Ansatz wird mit Bariumoxid versetzt und das Produkt über eine Vigreuxkolonne destilliert.

25

Ausbeute: 37 mL.

6-(N-Ethylhydrazino)-3-methyl-1H-pyrimidin-2,4-dion (3)



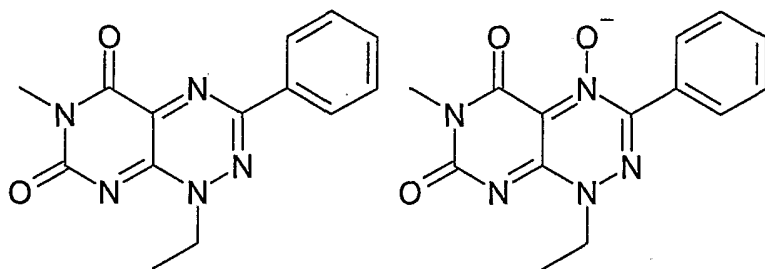
Verbindung 1 (1,5 g , 8 mmol) wird mit Ethylhydrazin (2 mL) versetzt und der Ansatz
 5 bei 60 °C gerührt. Nach 3,5 h war dünnschichtchromatographisch kein
 5 Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Der Ansatz wird im Vakuum eingedunstet und
 das Produkt durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 582 mg

10 Beispiel 1 und 2:

1-Ethyl-6-methyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (4) und 1-Ethyl-6-
 15 methyl-4-oxo-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (5).

15



Zu einer Lösung von Verbindung 3 (115 mg, 0.54 mmol) in Eisessig (2 mL) wird
 20 Benzaldehyd (55 µL, 0.54 mmol) zugegeben und der Ansatz 20 min bei 10° C gerührt.
 Anschließend versetzt man mit wässriger Natriumnitritlösung (40 mg NaNO₂ in 100 µL
 Wasser) und rührt noch 30 min bei 10° C. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen
 und das Produkt mit Ethylacetat (3x30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden

getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird durch Flash Chromatographie (7:3, Toluol-Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 1-Ethyl-6-methyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (44 mg, 28,8 %) und 1-Ethyl-4-oxy-3-phenyl-6-propyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (41 mg, 32,5 %)

1-Ethyl-6-methyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7,75$ (dd, 2 H, aryl), 7,6 (m, 3 H, aryl), 4,4 (q, 2 H, CH_2); 3,3 (3 H, NCH_3),
 10 1,4 (t, 3 H, CH_3)
 MS ($\text{M}+1$): 284,2

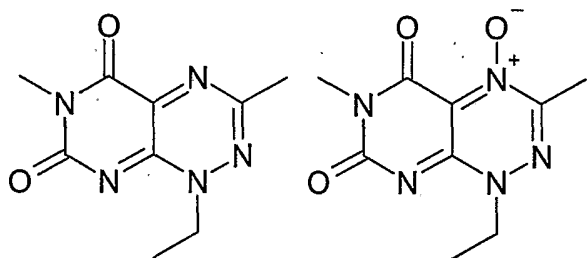
1-Ethyl-6-methyl-4-oxy-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion

15 $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8.2$ (dd, 2 H, aryl), 7,6 (m, 3 H, aryl), 4,5 (q, 2 H, CH_2); 3,3 (3 H, NCH_3),
 1,5 (t, 3 H, CH_3)
 MS ($\text{M}+1$): 300.

Beispiel 3 und 4:

20

1-Ethyl-3,6-dimethyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (6) und 1-Ethyl-3,6-dimethyl-4-oxy-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (7).



25

Die Verbindungen 6 und 7 werden wie für 4 und 5 beschrieben durch Umsetzen des Hydrazins 3 (184 mg, 1 mmol) mit Acetaldehyd (57 μL , 1 mmol) hergestellt.

1-Ethyl-3,6-dimethyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (6)

Ausbeute: 62 mg (28%)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 4,4 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,5 (s, 3 H, CH_3), 3,4 (s, 3 H, NCH_3); 1,45 (t, 3H, NCH_2CH_3).

5

MS (221,22): 222. (M+H).

1-Ethyl-3,6-dimethyl-4-oxy-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (7).

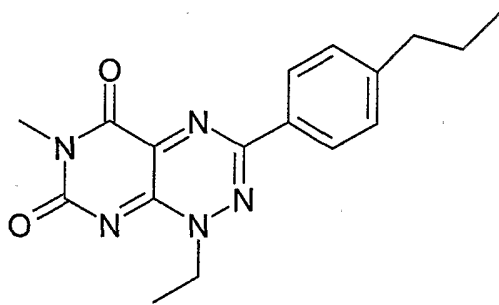
10 Ausbeute: 21 mg (9%)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 4,57 (q, 2 H, CH_2); 3,5 (s, 3 H, CH_3), 1,5 (t, 3 H, CH_3)

MS (237,22): 238,3. (M+H).

15 Beispiel 5:

1-Ethyl-6-methyl-3-(4-propylphenyl)-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (8)



20

Verbindung 8 wurde wie für Verbindung 4 und 5 beschrieben durch Umsetzung des Hydrazins 3 (100 mg, 0,54 mmol) mit 4-Propylbenzaldehyd (80 mg, 0,54 mmol) erhalten und durch Flash Chromatographie gereinigt

25

Ausbeute: 43 mg (24,5%)

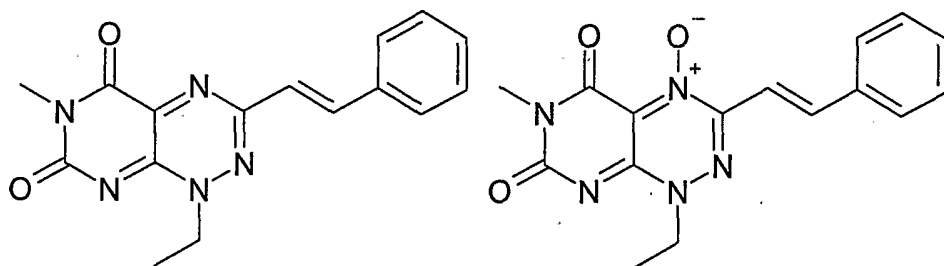
$^1\text{H-NMR}$: δ = 8,15 (d, 2 H, aryl), 7,4 (d, 2 H, aryl), 4,5 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,35 (s, 3 H, NCH_3) 2,65 (t, 2 H, benzyl. CH_2), 1,65 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,45 (t, 3 H, NCH_2CH_3), 0,95 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

MS (325,37): 326,16 (M+H).

5

Beispiel 6 und 7:

1-Ethyl-6-methyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (9) und 1-Ethyl-6-methyl-4-oxy-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (10)



Die Verbindungen 9 und 10 wurden wie für Verbindung 4 und 5 beschrieben durch
15 Umsetzung des Hydrazins 3 (100 mg, 0,54 mmol) mit Zimtaldehyd (71 mg, 0,54 mmol) erhalten und durch Flash Chromatographie gereinigt.

1-Ethyl-6-methyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (9)

20 Ausbeute: 52 mg (31%)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 7,9 (m, 3 H, 2 aryl-H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,4 (m, 3 H, aryl H); 7,3 (d, 1 H $\text{CH}=\text{CH}$), 4,4 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,3 (s, 3 H, NCH_3); 1,4 (t, 3 H, NCH_2CH_3).

MS (309,33): 310 (M+H).

25

Ethyl-6-methyl-4-oxy-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (10)

Ausbeute: 36 mg (20,5 %)

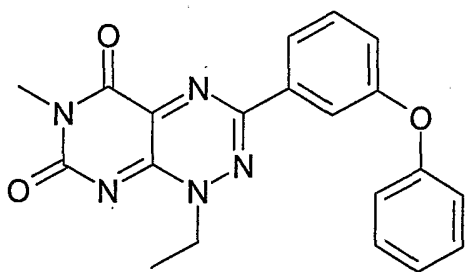
$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7,75$ (m, 3 H, 2 aryl-H, CH=CH), 7,45 (m, 3 H, 2 aryl H, CH=CH), 4,4 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,3 (s, 3 H, NCH_3); 1,4 (t, 3 H, NCH_2CH_3).

MS (TOF MS ES+; 325,33): 325.

5

Beispiel 8:

1-Ethyl-6-methyl-3-(3-phenoxyphenyl)-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (11)



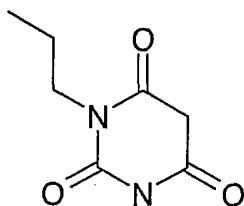
10

Die Verbindung 11 wurde wie für Verbindung 4 beschrieben durch Umsetzung des Hydrazins 3 (100 mg, 0,54 mmol) mit 3-Phenoxybenzaldehyd (94 μL , 0,54 mmol) erhalten und durch Flash Chromatographie (2:1 Toluol-EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 88 mg (43%)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8,05-7$ (m, 9 H, aryl-H); 4,5 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,3 (s, 3 H, NCH_3); 1,45 (t, 3 H, NCH_2CH_3). MS (TOF MS ES+; 375,39): 375.

1-Propylbarbitursäure (12)

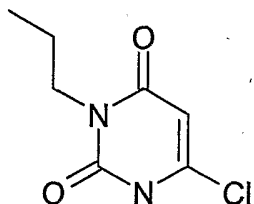


Ethanol (60 mL) wird mit metallischem Natrium (2,6 g, 113 mmol) versetzt. Der Ansatz wird gerührt, bis sich das Natrium vollständig abreagiert hat. Anschließend gibt man Malonsäurediethylester (116 mL, 105 mmol) und n-Propylharnstoff (10 g, 98 mmol) zu und rührt 5h unter Rückfluß. Nach Zugabe von conc. HCl (5 mL) und heißem Wasser (45 mL) wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Ethanol versetzt und gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 10,68 g (64%).

10 NMR: 726434 (32165-91)

6-Chloro-3-propyl-1H-pyrimidine-2,4-dione (13)

15



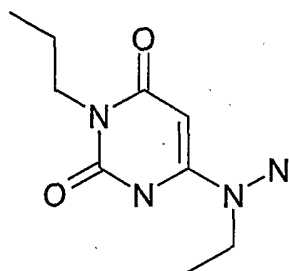
Die Verbindung **13** wurde wie für Verbindung **1** beschrieben durch Umsetzung der Barbitursäure **12** (10 g, 58,8 mmol) mit POCl₃ (55 mL) erhalten.

20

Ausbeute: 2,6 g (23,5%)

6-(N-Ethylhydrazino)-3-propyl-1H-pyrimidin-2,4-dion (14)

25



Verbindung 14 wird wie für 3 beschrieben durch Umsetzung von Verbindung 13 (1,5 g, 8 mmol) mit Ethylhydrazin (2 mL) erhalten.

5

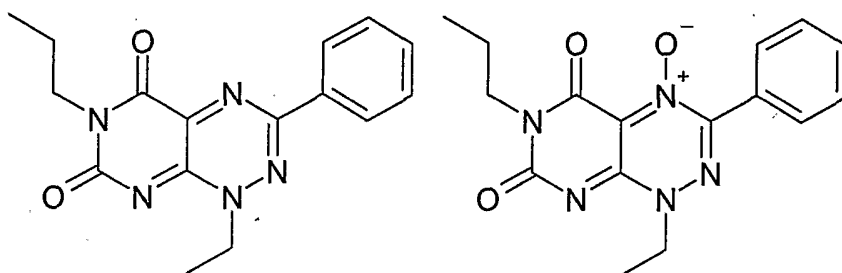
Ausbeute: 528 mg (30,4 %)

Beispiel 9 und 10:

10

1-Ethyl-6-propyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (15) und
1-Ethyl-6-propyl-4-oxy-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (16)

15



Die Verbindungen 15 und 16 werden wie für 4 und 5 beschrieben durch Umsetzen von Verbindung 14 (115 mg, 0,54 mmol) mit Benzaldehyd (55 μ L, 0,54 mmol) hergestellt.

20

1-Ethyl-6-propyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (15)

Ausbeute: 44 mg (26 %)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8,2$ (m, 2 H, aryl-H), 7,6 (m, 3 H, aryl-H); 4,5 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,85 (q, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,6 (dq, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1, 5 (t, 3 H, NCH_2CH_3); 0,9 (t, 3 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

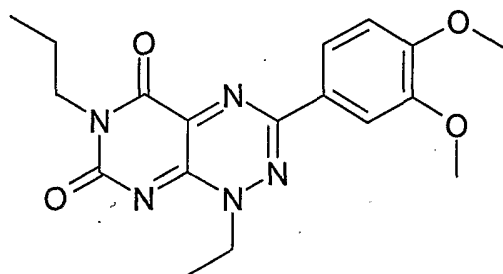
5 1-Ethyl-6-propyl-4-oxy-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (16)

Ausbeute: 41 mg (23,2 %)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 8,0$ (m, 2 H, aryl-H), 7,6 (m, 3 H, aryl-H); 4,4 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,85 (q, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,58 (dq, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1, 4 (t, 3 H, NCH_2CH_3); 0,9 (t, 3 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

1-Ethyl-6-propyl-3-[3,4-dimethoxyphenyl]-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (17)

15



Verbindung 17 wird wie für 4 beschrieben durch Umsetzen des Hydrazins 13 (115 mg, 0,54 mmol) mit 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (90 mg, 0,54 mmol) hergestellt.

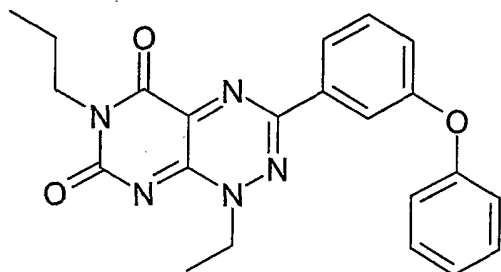
20

Ausbeute: 31 mg (15,4 %).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 7,85$ (dd, 1 H, aryl-H); 7,7 (d, 1 H, aryl-H); 7, (dd, 1 H, aryl-H); 4,5 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,85 (m, 8 H, $2 \times \text{OCH}_3$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,6 (dt, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1, 45 (t, 3 H, NCH_2CH_3); 0,9 (t, 3 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

25

1-Ethyl-6-propyl-3-[3-phenoxyphenyl]-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (18)

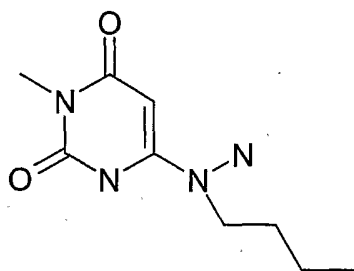


5 Verbindung 18 wird wie für 4 beschrieben durch Umsetzen des Hydrazins 3 (115 mg, 0,54 mmol) mit 3-Phenoxybenzaldehyd (93 μ L, 0,54 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 78 mg (35,8 %)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 7,95 (dd, 1 H, aryl-H); 7,8 (d, 1 H, aryl-H); 7,63, (dd, 1 H, aryl-H); 7,43 (m, 10 2 H, aryl-H); 7,2 (m, 2 H, aryl-H); 7,1 (m, 2 H, aryl-H); 4,45 (q, 2 H, NCH_2CH_3); 3,85 (dt, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,6 (m, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,45 (t, 3 H, NCH_2CH_3); 0,9 (t, 3 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

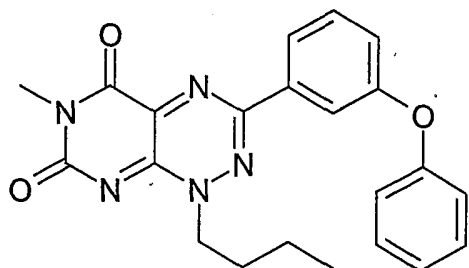
15 6-(N-Butylhydrazino)-3-methyl-1H-pyrimidin-2,4-dion (19)



Verbindung 19 wird wie für 3 beschrieben durch Umsetzen von Chloruracil 1 (1 g, 6,2 mmol) mit Butylhydrazin (5,3 g, 60 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 1,1 g (83%)

1-Butyl-6-methyl-3-[3 -phenoxyphenyl]-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (20)



5 Verbindung 20 wird wie für 4 beschrieben durch Umsetzen des Hydrazins 19 (176 mg, 0,54 mmol) mit 3-Phenoxybenzaldehyd (94 μ L, 0,54 mmol) hergestellt.

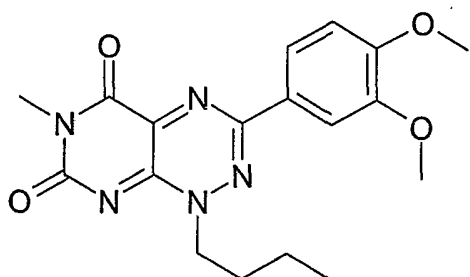
Ausbeute: 75 mg (34,5%)

$^1\text{H-NMR}$: δ = 8,05 (m, 1 H, aryl-H); 7,8 (d, 1 H, aryl-H); 7,75, (dd, 1 H, aryl-H); 7,43 (m, 2 H, aryl-H); 7,15 (m, 2 H, aryl-H); 7,1 (m, 2 H, aryl-H); 3,9 (q, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,1 (s, 3 H, NCH_3); 1,6-1,3 (m, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0,9 (q, 2 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);

15

1-Butyl-6-methyl-3-[3,4-dimethoxyphenyl]-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5, 7-dion
(21)

20

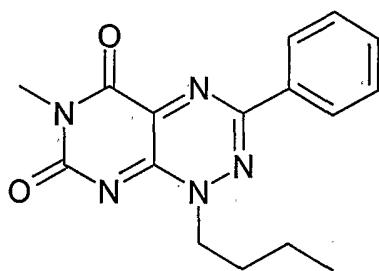


Verbindung 21 wird wie für 4 beschrieben durch Umsetzen des Hydrazins 20 (176 mg, 0,54 mmol) mit 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (88 mg, 0,54 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 24 mg (12%)

¹H-NMR: δ = 7,95 (s, 1 H, aryl-H); 7,6 (d, 1 H, aryl-H); 7,45, (dd, 1 H, aryl-H); 3,9-3,8 (m, 8 H, 2xOCH₃, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 3,1 (s, 3 H, NCH₃); 1,6-1,2 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂CH₃); 0,9 (q, 2 H, NCH₂CH₂CH₂CH₃);

10 1-Butyl-6-methyl-3-phenyl-1H-pyrimido[5,4-e][1,2,4]triazin-5,7-dion (22)

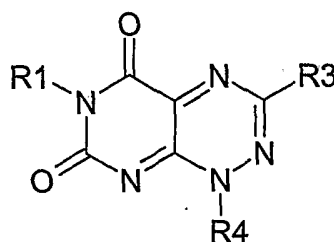


Verbindung 22 wird wie für 4 beschrieben durch Umsetzen des Hydrazins 20 (176 mg, 0,54 mmol) mit Benzaldehyd (55 μ L, 0,54 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 13 mg (7,8 %)

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



5

I

worin bedeuten

R1, R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-
 10 Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl,
 O-(C₂-C₁₀)-Alkynyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkynyl,
 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl,
 Alkynyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl oder
 Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann,
 15 OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl
 substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-
 (C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN,
 OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-
 (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit
 20 F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15)
 substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl,
 N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;

25

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

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- R1 H, (C₁-C₆)-Alkyl,;
- 5 R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, O-(C₁-C₁₀)-Alkenyl, O-(C₂-C₁₀)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₂-C₆)-Alkenyl, S-(C₂-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkyl, wobei Alkyl, Alkenyl, Alkyl und Cycloalkyl mehrfach mit F, Cl, Br, SO-Phenyl, SO₂-Phenyl oder Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br oder R13 substituiert sein kann, OR13, COOR13, CON(R14)(R15), N(R14)(R15) oder CO-Heteroalkyl substituiert sein können, O-SO-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, O-SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, O-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OR13, R13, CF₃ oder OCF₃ substituiert sein kann, SO-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, Br, CN, OR13, R13, CF₃, OCF₃, COOR13 oder CON(R14)(R15) substituiert sein kann, SO₂-N(R14)(R15), COOR13, CO-Heteroalkyl, N(R14)(R15) oder Heteroalkyl;
- 10
- 15
- 20 R13, R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

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

- R1 (C₁-C₆)-Alkyl;
- 30 R3 (C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, (C₂-C₆)-Alkenyl-Phenyl, wobei der Phenylring mit F, Cl, Br, OR13 oder R13 substituiert sein kann;

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-D;

R13 (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

5 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

10

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

6. Arzneimittel, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren
15 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-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-

Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH

(Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-

Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen,

5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone,

30 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein

2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin),

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

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

20

12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/53		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) PAJ, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, 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	YONEDA F. ET AL: "Convenient synthesis of oxoflavins, toxoflavin 4-oxides, and 1-demethyltoxoflavins " CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 23, no. 9, 1975, pages 2001-2009, XP009030591 Verbindungen IIIa, IIIb, IIIj, IVa, IVj page 2001, paragraph 1; tables II, III ---	1-4, 12
X	LIAO T., K. ET AL: "Synthesis of 1-Demethyltoxoflavin (8-Demethylfervenulin)" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 31, 1966, pages 900-902, XP002279697 Verbindungen I und IIIa abstract --- -/--	1, 2, 4, 12
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
° Special categories of cited documents :		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 12 May 2004		Date of mailing of the international search report 01/06/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Guspanova, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/000040

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 01, 30 January 1998 (1998-01-30) & JP 09 255681 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 30 September 1997 (1997-09-30) abstract & JP 09 255681 A 30 September 1997 (1997-09-30) Zeile 3 in der Tabelle 2 auf der Seite 5 -----	1-4, 12
A	WO 02/20525 A (LIM KAH LEONG ; YEO SU LING (SG); TAN YIN HWEE (SG); WANG HAISHAN ()) 14 March 2002 (2002-03-14) page 1, paragraph 1; claims 1,8 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/000040

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 09255681	A	30-09-1997	NONE		

WO 0220525	A	14-03-2002	AU	9353801 A	22-03-2002
			WO	0220525 A2	14-03-2002
			CA	2421718 A1	14-03-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000040

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61K31/53

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

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

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

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	YONEDA F. ET AL: "Convenient synthesis of oxoflavins, toxoflavin 4-oxides, and 1-demethyltoxoflavins " CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 23, Nr. 9, 1975, Seiten 2001-2009, XP009030591 Verbindungen IIIa, IIIb, IIIj, IVa, IVj Seite 2001, Absatz 1; Tabellen II,III ---	1-4,12
X	LIAO T.,K. ET AL: "Synthesis of 1-Demethyltoxoflavin (8-Demethylferavenulin)" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 31, 1966, Seiten 900-902, XP002279697 Verbindungen I und IIIa Zusammenfassung --- -/--	1,2,4,12

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

12. Mai 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/06/2004

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Guspanova, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000040

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 01, 30. Januar 1998 (1998-01-30) & JP 09 255681 A (TAISHO PHARMACEUT CO LTD), 30. September 1997 (1997-09-30) Zusammenfassung & JP 09 255681 A 30. September 1997 (1997-09-30) Zeile 3 in der Tabelle 2 auf der Seite 5 -----	1-4, 12
A	WO 02/20525 A (LIM KAH LEONG ; YEO SU LING (SG); TAN YIN HWEE (SG); WANG HAISHAN ()) 14. März 2002 (2002-03-14) Seite 1, Absatz 1; Ansprüche 1,8 -----	1-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/000040

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 09255681 A	30-09-1997	KEINE	
WO 0220525 A	14-03-2002	AU 9353801 A	22-03-2002
		WO 0220525 A2	14-03-2002
		CA 2421718 A1	14-03-2002