



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 08 862 T2** 2007.04.19

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 513 840 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 08 862.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/17193**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 756 326.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/101988**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.05.2003**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **11.12.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.03.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **04.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.04.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/04** (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

384595 P **31.05.2002** **US**

(73) Patentinhaber:

**Bayer Pharmaceuticals Corp., West Haven, Conn.,
US**

(74) Vertreter:

**Köhler, F., Dipl.-Biol. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 40723
Hilden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT

(72) Erfinder:

**WANG, Yamin, Sandy Hook, CT 06482, US; MULL,
S., Eric, Guilford, CT 06437, US**

(54) Bezeichnung: **VERBINDUNGEN UND ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON DIABETES UND ERKRANKUNGEN, DIE MIT DIABETES IN ZUSAMMENHANG STEHEN**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, die bei der Behandlung von Diabetes und von mit Diabetes assoziierten Störungen nützlich sind. Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen umfassen, Zwischenprodukte, die bei der Herstellung dieser Verbindungen nützlich sind, sowie Herstellungsverfahren.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Diabetes ist gekennzeichnet durch beeinträchtigten Glucosemetabolismus, der sich unter anderem durch eine erhöhte Blutglucosekonzentration im diabetischen Patienten äußert. Die zugrunde liegenden Defekte führen zu einer Einteilung von Diabetes in zwei Hauptgruppen: Typ-1-Diabetes oder insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) tritt auf, wenn Patienten Insulin produzierende β -Zellen in ihrer Bauchspeicheldrüse fehlen. Typ-2-Diabetes oder nichtinsulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) tritt bei Patienten mit beeinträchtigter β -Zellfunktion und Veränderungen der Insulinwirkung auf.

[0003] Die aktuelle Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes ist die Verabreichung von Insulin mittels Injektion, während der Großteil der Typ-2-Diabetes-Patienten mit Mitteln behandelt wird, die die β -Zellfunktion stimulieren, oder mit Mitteln, die die Gewebeempfindlichkeit der Patienten für Insulin verbessern. Die zur Zeit verwendeten Arzneimittel zur Behandlung von Typ-2-Diabetes umfassen beispielsweise α -Glucosidase-Inhibitoren, Insulin-Sensibilisatoren, Insulin-Sekretagoga und Metformin.

[0004] Im Laufe der Zeit verliert beinahe die Hälfte der an Typ-2-Diabetes erkrankten Patienten ihre Körperreaktion auf diese Mittel. Die Insulinbehandlung wird nach der Ernährung und körperlichen Betätigung eingestellt, und orale Medikationen konnten bisher die Blutglucosekonzentrationen nicht angemessen regulieren. Die Nachteile der Insulinbehandlung sind die notwendige Arzneimittelinjektion, das Risiko von Hypoglykämie und Gewichtszunahme.

[0005] Aufgrund der Schwierigkeiten mit den aktuellen Behandlungsformen gibt es einen Bedarf an neuen Therapien zur Behandlung von Typ-2-Diabetes. Insbesondere besteht dieser Bedarf an neuen Behandlungsmethoden zur Aufrechterhaltung normaler (glucoseabhängiger) Insulinsekretion. Solche neue Arzneimittel weisen die folgenden Eigenschaften auf: Abhängigkeit von Glucose zur Förderung der Insulinsekretion (d.h. Verbindungen, die Insulinsekretion nur in Gegenwart erhöhter Blutglucose stimulieren); geringe primäre und sekundäre Fehlerraten; und Erhaltung der Inselzellfunktion. Die Strategie zur Entwicklung der hierin offenbarten, neuen Therapie basiert auf dem Signalisierungsmechanismus von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und seiner Wirkung auf die Insulinsekretion.

[0006] Glucosemetabolismus fördert den Verschluss von ATP-abhängigen K^+ -Kanälen, was zur Zelldepolarisation und zu darauf folgender Öffnung von Ca^{++} -Kanälen führt. Dies wiederum führt zur Exozytose von Insulingranula. cAMP ist ein Hauptregulator von glucosestimulierter Insulinsekretion. Es zeigt jedoch nur geringe Wirkung, sofern überhaupt eine vorhanden ist, auf die Insulinsekretion bei nicht vorhandenen oder geringen Glucosekonzentrationen (Weinhaus et al., Diabetes 47, 1426-1435 (1998)). Es wird angenommen, dass die Wirkung von cAMP auf die Insulinsekretion über einen Proteinkinase-A-Stoffwechselweg vermittelt wird.

[0007] Endogene Sekretagoga wie PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide), VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) und GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) regulieren die Insulinsekretion in glucoseabhängiger Weise über das cAMP-System (Komatsu et al., Diabetes 46, 1928-1938 (1997)). Auch von Phosphodiesterasen (PDEs) ist bekannt, dass sie an der Regulierung des cAMP-Systems beteiligt sind.

[0008] PACAP ist ein wirksamer Stimulator von glucoseabhängiger Insulinsekretion aus Pankreas- β -Zellen. Drei verschiedene PACAP-Rezeptortypen (R1, R2 und R3) wurden bereits beschrieben (Harmar et al., Pharmacol. Reviews 50, 265-270. (1998)). Die insulinbildende Wirkung von PACAP wird durch das GTP-Bindungsprotein, Gs, vermittelt. Eine Akkumulierung von intrazellulärem cAMP wiederum aktiviert nichtselektive Kationenkanäle in β -Zellen, was $[Ca^{++}]_i$ erhöht und die Exozytose von insulinhaltigen Sekretionsgranula fördert.

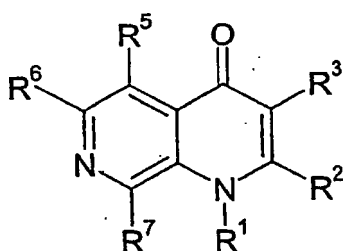
[0009] Vasoaktives Intestinalpeptid (VIP) ist ein 28 Aminosäuren umfassendes Peptid, das erstmalig aus dem oberen Schweine-Dünndarm isoliert wurde (Said & Mutt, Science 169, 1217-1218 (1970); US-Patent Nr. 3.879.371). Dieses Peptid gehört zu einer Familie strukturell verwandter, kleiner Polypeptide, die Helodermin, Sekretin, die Somatostatine und Glucagon umfasst. Die biologische Wirkung von VIP wird durch die Aktivierung von membrangebundenen Rezeptorproteinen vermittelt, die an das intrazelluläre cAMP-Signalgebungs-

system gekoppelt sind. Diese Rezeptoren waren ursprünglich als VIP-R1 und VIP-R2 bekannt, wobei später jedoch erkannt wurde, dass sie dieselben Rezeptoren wie PACAP-R2 und PACAP-R3 waren.

[0010] GLP-1 wird nach der Einnahme einer Mahlzeit aus intestinalen L-Zellen freigesetzt und funktioniert als Incretin-Hormon (d.h. es potenziert glucoseinduzierte Insulinfreisetzung aus Pankreas- β -Zellen). Es ist ein 37 Aminosäuren umfassendes Peptid, das je nach Gewebetyp unterschiedlich vom Glucagon exprimiert wird. Die klinischen Daten, die die positive Wirkung eines Anhebens der cAMP-Konzentrationen in β -Zellen untermauern, wurden mit GLP-1 erhalten. Infusionen von GLP-1 normalisierten bei schlecht eingestellten Typ-2-Diabetikern deren Nüchternblutglucosekonzentrationen (Gutniak et al., New Eng. J. Med. 326, 1316-1322 (1992)) und verbesserten bei längerer Infusiongabe die β -Zellfunktion im Vergleich zu den Werten normaler Patienten (Rachman et al., Diabetes 45, 1524-1530 (1996)). Ein sehr aktueller Bericht zeigte, dass GLP-1 bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz die Fähigkeit von β -Zellen verbessert, auf Glucose zu reagieren (Byrne et al., Diabetes 47, 1259-1265 (1998)). Alle diese Wirkungen sind jedoch aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Peptids nur kurzweilig.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] In einer Ausführungsform stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I)



(I)

worin

R¹ Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, worin das Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind,

oder

R¹ aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R² -NR²⁻¹R²⁻² oder -SR²⁻³ ist;

R²⁻¹ Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, worin das Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind,

oder

R²⁻¹ aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R²⁻² aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R²⁻¹ und R²⁻² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Heterocycloalkyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bilden, worin das Heterocycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden

R^7 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, Heterocycloalkyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^{7-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^{7-2} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^{7-3} aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist; und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon bereit.

[0012] In einer anderen Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel (1), worin R^1 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^2 - $NR^{2-1}R^{2-2}$ ist;

R^{2-1} Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, worin das Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind,

oder

R^{2-1} aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^{2-2} aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^{2-1} und R^{2-2} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Heterocycloalkyl bilden, worin das Heterocycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert ist;

R^3 aus der aus Wasserstoff, Halogen und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^5 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, $-OR^{5-1}$ und $-NR^{5-2}R^{5-3}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^5 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, Heterocycloalkyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^{5-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^{5-2} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^{5-3} aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^6 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und $-OR^{6-1}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^{6-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^7 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und $-OR^{7-1}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

R^{7-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0013] In einer anderen Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel (I),
worin

R^1 aus der aus Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

$R^2 -NR^{2-1}R^{2-2}$ ist;

R^{2-1} aus der aus Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^{2-2} Wasserstoff ist;

R^3 Wasserstoff ist;

R^5 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und $-OR^{5-1}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^5 aus der aus Morpholino, Piperazino, Piperidino, Pyrrolidino, Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Morpholino, Piperazino, Piperidino, Pyrrolidino, Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R^{5-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^6 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^7 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0014] In einer anderen Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel (I),
worin

R^1 Phenyl ist, worin das Phenyl gegebenenfalls mit bis zu 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist;

$R^2 -NR^{2-1}R^{2-2}$ ist;

R^{2-1} Phenyl ist, worin das Phenyl gegebenenfalls mit bis zu 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der aus

Nitro, Nitril, Fluor, Chlor, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Ethoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist;

R²⁻² Wasserstoff ist;

R³ Wasserstoff ist;

R⁵ aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl und -OR⁵⁻¹ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R⁵ aus der aus Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Fluor, Chlor, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Ethoxy bestehenden Gruppe, substituiert sind;

R⁵⁻¹ aus der aus Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Trifluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R⁶ aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt ist;

R⁷ aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt ist;

und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0015] In einer anderen Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Medikament, das zumindest eine solche Verbindung in Kombination mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren, pharmazeutisch sicheren Träger oder Arzneimittelträger enthält; die Verwendung solcher Verbindungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von und/oder Prophylaxe gegen Diabetes und mit Diabetes assoziierten Störungen; ein solches Medikament zur Behandlung von und/oder Prophylaxe gegen Diabetes und mit Diabetes assoziierten Störungen; sowie ein Verfahren zur Bekämpfung von Diabetes in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer zur Insulinbildung wirksamen Menge einer solchen Verbindung.

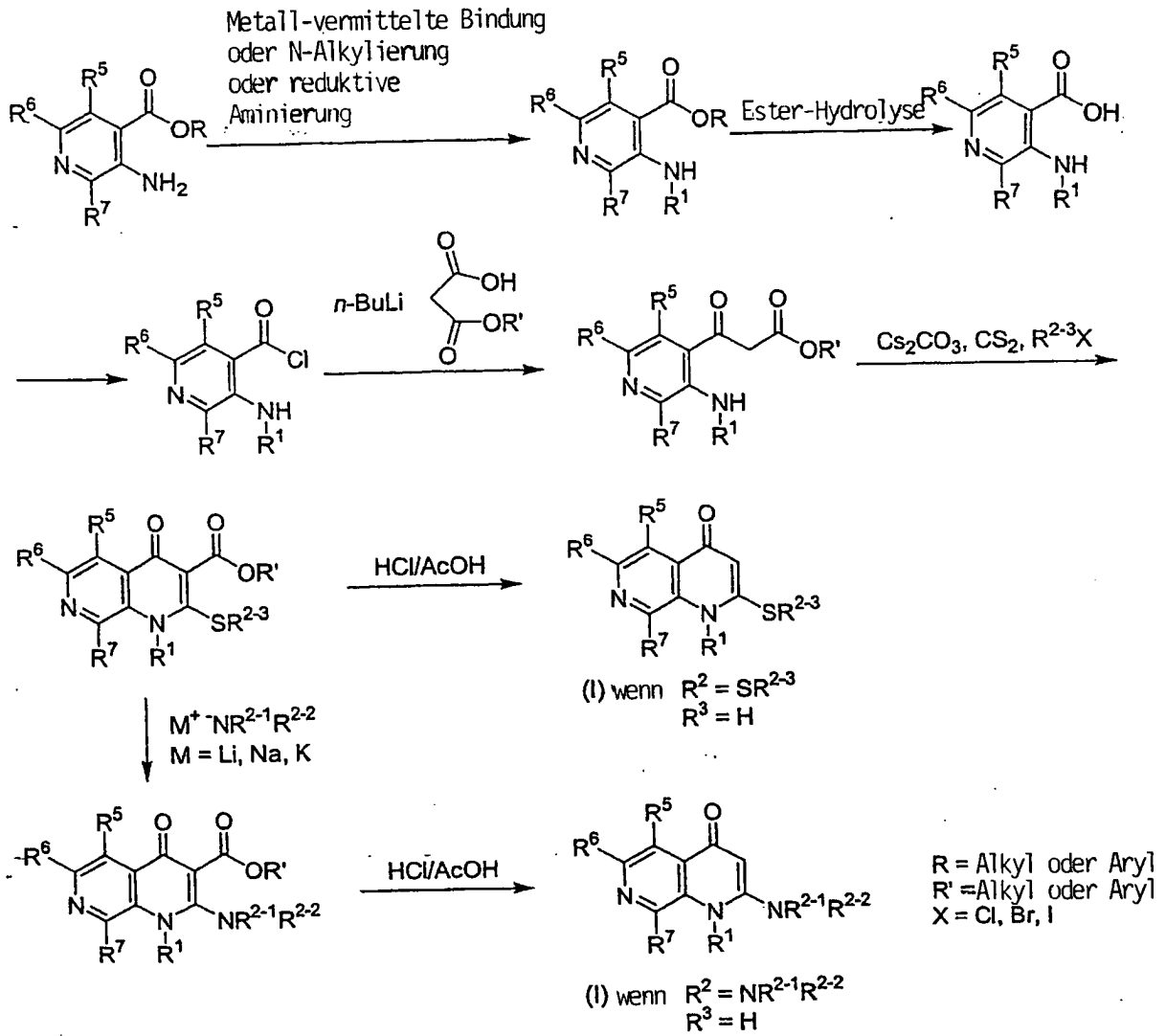
DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Allgemeine Herstellungsverfahren

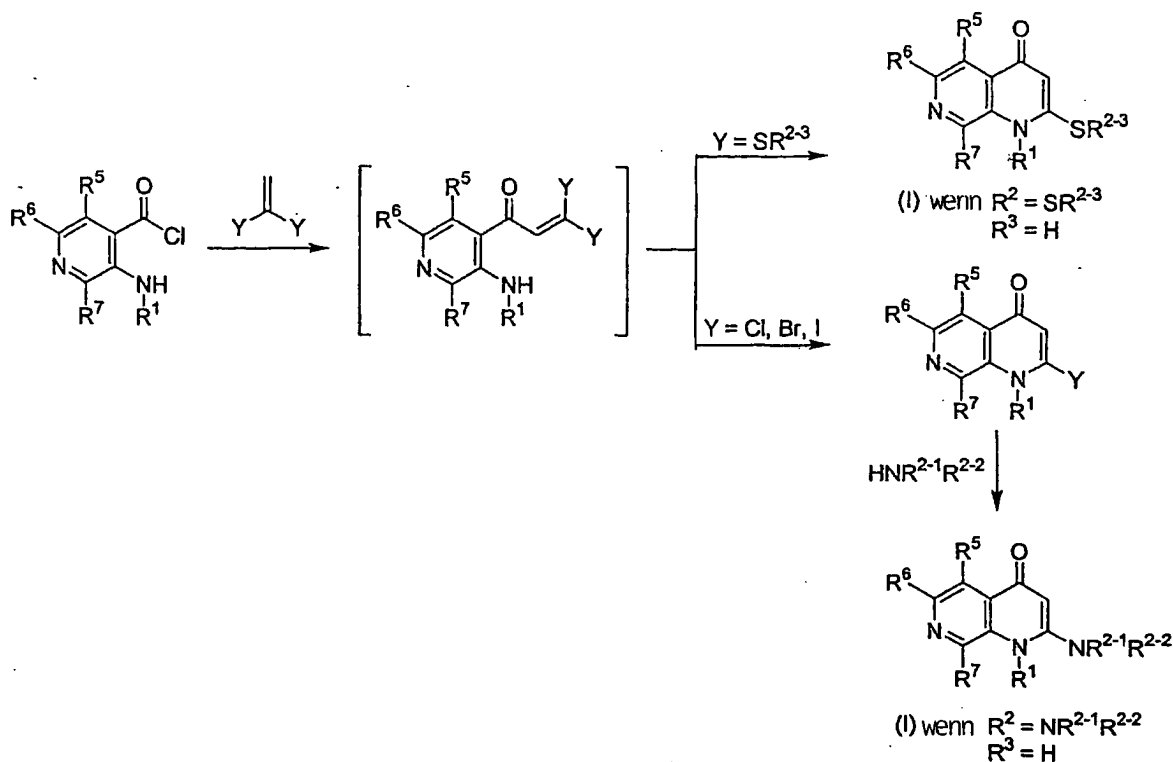
[0016] Die Verbindungen der Erfindung können unter Einsatz bekannter chemischer Reaktionen und Verfahren hergestellt werden. Nichtsdestoweniger werden die folgenden allgemeinen Syntheschemata vorgestellt, um Fachleuten die Synthese der Verbindungen dieser Erfindung zu erleichtern, wobei detailliertere spezifische Beispiele nachstehend im experimentellen Teil bereitgestellt werden, in dem die Ausführungsbeispiele beschrieben werden.

[0017] Im Allgemeinen können Verbindungen der Formel (I) aus der/dem in geeigneter Weise substituierten Nicotinsäure oder Nicotinsäureester über mehrere Wege, die in den Reaktionsschemata I bis III zusammengefasst sind, hergestellt werden. Die Ausgangs-Nicotinsäure oder der Ausgangs-Nicotinsäureester können im Handel erworben oder gemäß einschlägiger Literatur hergestellt werden (siehe z.B. Chem. Pharm. Bull. 30, 1257 (1982); Chem. Pharm. Bull. 24, 2699 (1976); J. Med. Chem. 15, 206 (1972); J. Amer. Chem. Soc. 119, 1809 (1997); J. Chem. Soc. 18, 2221-2226 (1996); US-Patent Nr. 5.962.481; US-Patent Nr. 5.571.775; US-Patent Nr. 5.614.469 sowie WO 00/64449).

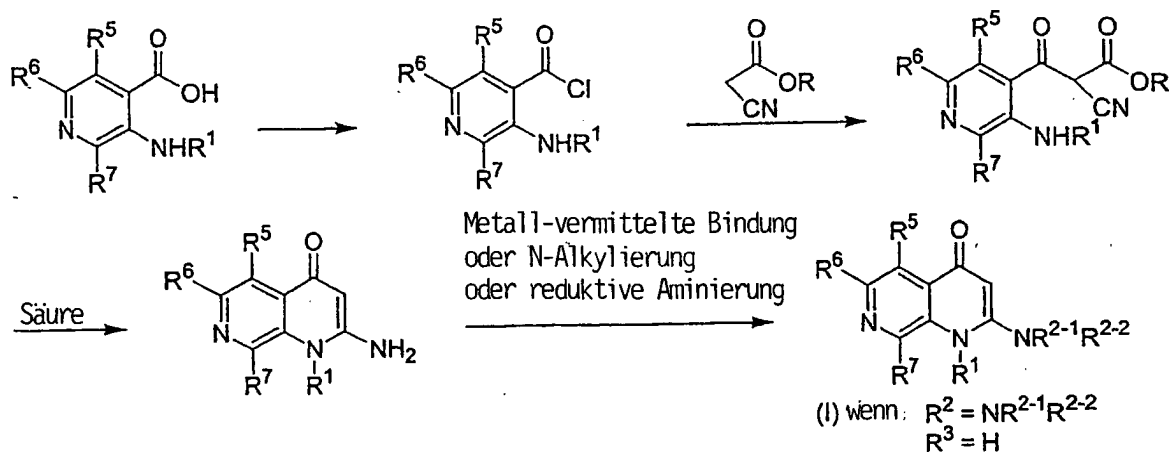
Reaktionsschema I



Reaktionsschema II

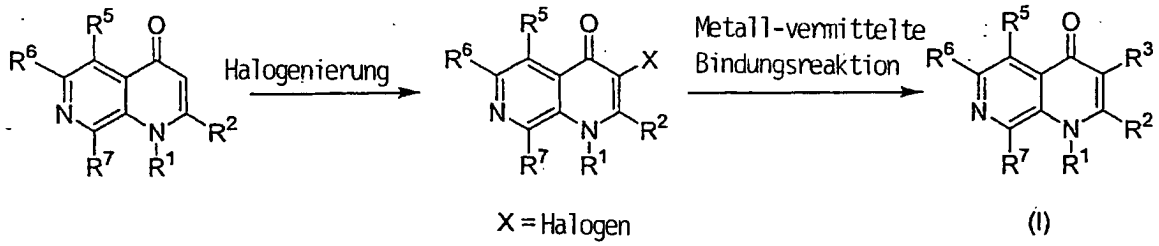


Reaktionsschema III

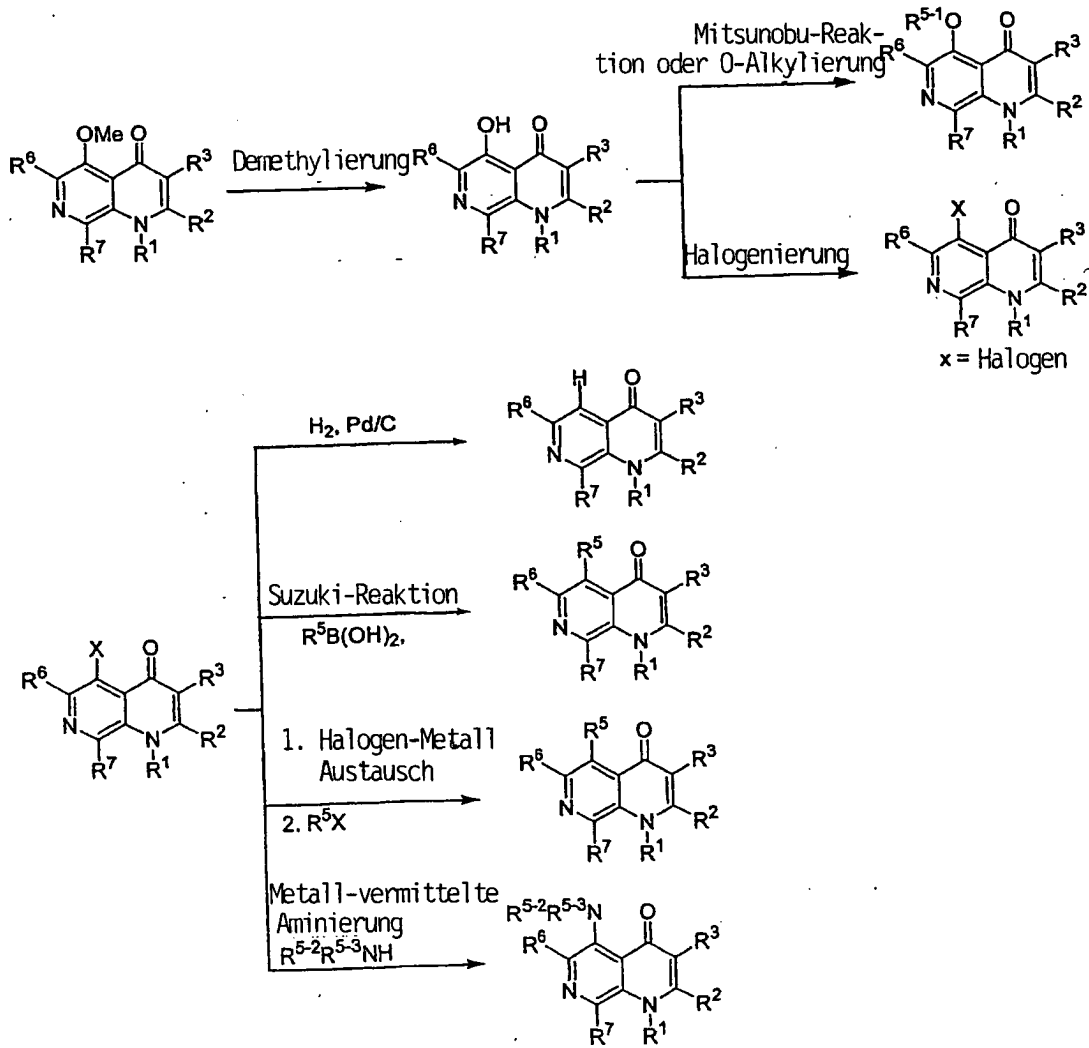


[0018] Weitere Manipulationen von Verbindungen der Formel (I) könnten zu weiteren, unterschiedlich substituierten Verbindungen führen. Diese Manipulationen umfassen nucleophile Substitutionen am Aromaten, Metall-vermittelte Bindungen, Alkylierungen und dergleichen. Reaktionsschema IV veranschaulicht Transformationen an R^3 in Formel (I). Reaktionsschema V veranschaulicht Transformationen an R^5 in Formel (I). Diese Transformationen könnten auch an R^6 und R^7 vorgenommen werden. Reaktionsschema VI veranschaulicht Transformationen an R^6 in Formel (I). Diese Transformationen könnten auch an R^7 vorgenommen werden.

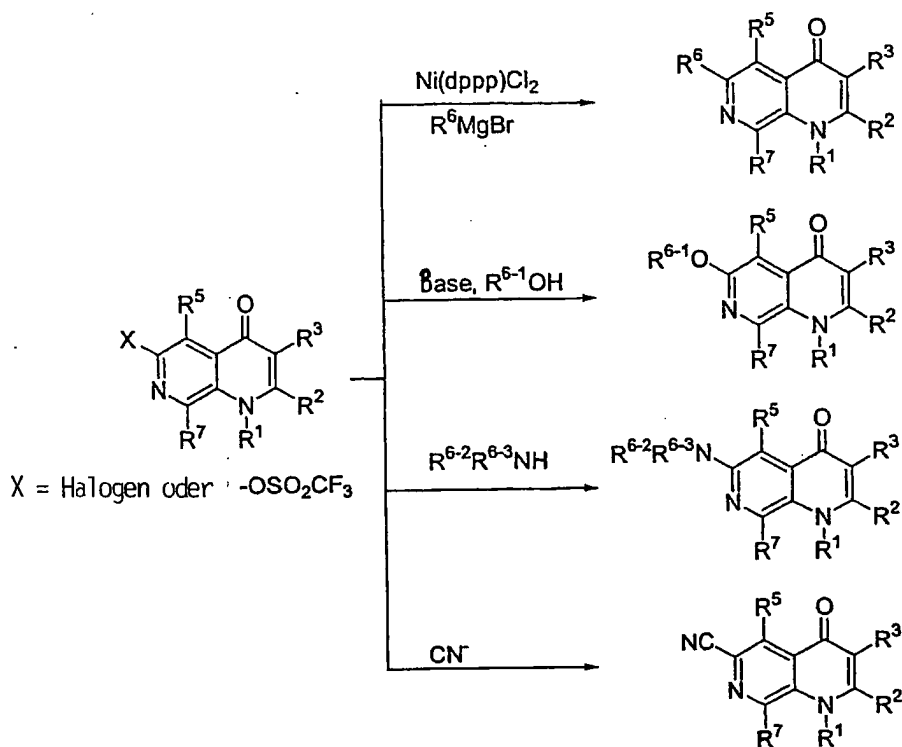
Reaktionsschema IV



Reaktionsschema V



Reaktionsschema VI



Alternative Formen neuer Verbindungen

[0019] Auch in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten sind (a) Stereoisomere, (b) pharmazeutisch annehmbare Salze, (c) Tautomere, (d) geschützte Säuren und konjugierte Säuren sowie (e) Prodrugs davon.

Stereoisomere

[0020] Die Stereoisomere dieser Verbindungen können Enantiomere, Diastereomere, racemische Gemische und Kombinationen davon umfassen, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Solche Stereoisomere können unter Einsatz herkömmlicher Verfahren hergestellt und aufgetrennt werden, entweder durch Umsetzen von enantiomeren Ausgangsmaterialien oder durch Trennen von Isomeren von Verbindungen der vorliegenden Erfindung. Isomere können geometrische Isomere umfassen. Beispiele für geometrische Isomere umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf cis-Isomere oder trans-Isomere an Doppelbindungen. Auch andere Isomere der Verbindungen der vorliegenden Erfindungen werden erwogen. Die Isomere können entweder in reiner Form oder im Gemisch mit anderen Isomeren der oben beschriebenen Verbindungen eingesetzt werden.

Pharmazeutisch annehmbare Salze

[0021] Pharmazeutisch annehmbare Salze der Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen Salze, die üblicherweise verwendet werden, um Alkalimetallsalze zu bilden oder um Additionssalze von freien Säuren oder freien Basen zu bilden. Die Art des Salzes ist nicht entscheidend, vorausgesetzt, dass es pharmazeutisch annehmbar ist. Geeignete pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können aus einer anorganischen Säure oder aus einer organischen Säure hergestellt werden. Beispiele für solche anorganischen Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Kohlensäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren können aus aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, heterozyklischen, Carbonsäure- und Sulfonsäure-Klassen organischer Säuren ausgewählt sein. Beispiele für die Carbon- und die Sulfonsäure-Klasse organischer Säuren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Glucon-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Glucuron-, Malein-, Fumar-, Brenztrauben-, Asparagin-, Glutamin-, Benzoe-, Anthranil-, Methansulfon-, Salicyl-, 4-Hydroxybenzoe-, Phenylessig-, Mandel-, Embon- (Pamo-), Methansulfon-, Ethansulfon-, Benzolsulfon-, Pantothen-, 2-Hydroxyethansulfon-, Toluolsulfon-, Sulfanil-, Cyclohexylaminosulfon-, Stearin-, Algin-, N-Hydroxybutter-, Salicyl-, Galactar- und Galacturonsäure sowie Kombinationen davon.

Tautomere

[0022] Tautomere der Verbindungen der Erfindung werden ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst. Somit umfasst beispielsweise ein Carbonyl auch dessen Hydroxy-Tautomer.

Geschützte Säuren und konjugierte Säuren

[0023] Die geschützten Säuren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf als Ester, Hydroxyaminoderivate, Amide und Sulfonamide geschützte Säuren.

Prodrugs

[0024] Die vorliegende Erfindung umfasst auch Prodrugs und Salze der Prodrugs. Die Bildung von Prodrugs ist gut fachbekannt, um die Eigenschaften der Ausgangsverbindung zu verbessern; solche Eigenschaften umfassen Löslichkeit, Absorption, Biostabilität und Freisetzungzeit (siehe z.B. "Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems" (6. Aufl.), Ansel et al. (Hrsg.), Williams & Wilkins, 27-29 (1995), hierin durch Verweis aufgenommen). Üblicherweise verwendete Prodrugs werden entworfen, um von den zentralen Arzneimittel-Biotransformationsreaktionen zu profitieren, und sind auch als im Schutzzumfang der Erfindung anzusehen. Die zentralen Arzneimittel-Biotransformationsreaktionen umfassen N-Desalkylierung, O-Desalkylierung, aliphatische Hydroxylierung, aromatische Hydroxylierung, N-Oxidation, S-Oxidation, Desaminierung, Hydrolyse-reaktionen, Glucuronidierung, Sulfatierung und Acetylierung (siehe z.B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (9. Aufl.), Molinoff et al. (Hrsg.), McGraw-Hill, 11-13 (1996), hierin durch Verweis aufgenommen).

Solvate

[0025] Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Solvate und die Solvate der Salze. Solvate für die Zwecke der Erfindung sind jene Formen der Verbindungen, die mit Lösungsmittelmolekülen koordinieren, um einen Komplex in festem oder flüssigem Zustand zu bilden. Hydrate sind eine spezifische Form von Solvaten, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Diese umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Monohydrate und Semihydrate.

Definitionen

[0026] Eine umfassende Liste der von durchschnittlichen Fachleuten auf dem Gebiet der organischen Chemie verwendeten Abkürzungen erscheint in der ersten Auflage aller Bände des Journal of Organic Chemistry; diese Liste ist typischerweise als Tabelle mit dem Titel Standard List of Abbreviations angegeben. Die in dieser Liste enthaltenen Abkürzungen sowie alle von Fachleuten auf dem Gebiet der organischen Chemie verwendeten Abkürzungen sind hiermit durch Verweis aufgenommen.

[0027] Für die Zwecke dieser Erfindung sind die chemischen Elemente entsprechend dem Periodensystem der Elemente, CAS-Version, Handbook of Chemistry and Physics, 67. Aufl. (1986-87), angegeben.

[0028] Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, sofern nicht speziell anders angegeben, die folgenden Bedeutungen:

Alkyl steht für einen unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit im Allgemeinen 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatomen. Beispiele für eine "Alkyl"-Gruppe umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und dergleichen.

[0029] Halogenalkyl bezeichnet ein unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl, das bis hinauf zu Perhalogenierung mit Halogen, vorzugsweise mit Chlor oder Fluor, substituiert ist. Beispiele für eine "Halogenalkyl"-Gruppe umfassen Trifluormethyl und dergleichen.

[0030] Alkoxy steht für eine Alkylgruppe, die über ein Sauerstoffatom an eine zweite Gruppe gebunden ist. Beispiele für eine "Alkoxy"-Gruppe umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy und dergleichen.

[0031] Cycloalkyl steht für ein monozyklisches Analog einer Alkylgruppe mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen wie oben definiert. Beispiele für eine "Cycloalkyl"-Gruppe umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen.

[0032] Heteroaryl steht für einen aromatischen monozyklischen Rest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S. Beispiele für eine "Heteroaryl"-Gruppe umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl und dergleichen.

[0033] Heterocycloalkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, steht für eine monozyklische Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6, Atomen, wobei eines oder mehrere der Kohlenstoffatome durch ein oder mehrere Atome ersetzt sind, die aus Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefelatomen ausgewählt sind. Sofern nicht anders angegeben, kann der Heterocycloalkylring über jedes beliebige Kohlenstoffatom oder Heteroatom gebunden sein, das eine stabile Struktur ergibt, und, sofern substituiert, an jeglichem geeignetem Kohlenstoffatom oder Heteroatom substituiert sein, das eine stabile Struktur ergibt. Beispiele für eine "Heterocycloalkyl"-Gruppe umfassen Morpholino, Piperazino, Piperidino, Pyrrolidino, Tetrahydrofurano und dergleichen.

[0034] Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0035] Die Bezeichnungen "optional" oder "gegebenenfalls" bedeuten, dass das daraufhin beschriebene Ereignis oder die beschriebenen Umstände eintreten kann/können oder nicht und dass die Beschreibung Fälle umfasst, in denen das Ereignis oder der Umstand eintritt, sowie Fälle, in denen dies nicht geschieht. Beispielsweise bedeutet "gegebenenfalls substituiertes Alkyl", dass der Alkylrest substituiert oder nicht substituiert sein kann und dass die Beschreibung sowohl substituierte Alkylreste als auch Alkylreste ohne Substitution umfasst.

Abkürzungen und Akronyme

[0036] Werden die folgenden Abkürzungen im Rahmen der Offenbarung verwendet, so haben sie die folgende Bedeutung:

CH ₂ Cl ₂	Methylenchlorid
THF	Tetrahydrofuran
DMSO	Dimethylsulfoxid
EtOAc	Ethylacetat
Et ₃ N	Triethylamin
HCl	Salzsäure
¹ H-NMR	Protonenkernresonanz
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
LC/MS	Flüssigchromatographie/Massenspektrometrie
MeOH	Methanol
RT	Retentionszeit
h	Stunde
min	Minute
DMF	N,N-Dimethylformamid
BuLi	Butyllithium
TLC	Dünnschichtchromatographie
TFA	Trifluoressigsäure
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
AcOH	Essigsäure

VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

[0037] Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter einem positiven Druck von trockenem Argon oder trockenem Stickstoff durchgeführt und wurden magnetisch gerührt. Empfindliche Flüssigkeiten und Lösungen wurden mittels Spritzen transferiert und durch Gummisepta in die Reaktionsgefäße eingebracht. Reagenzien und Lösungsmittel in Handelsqualität wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt.

[0038] Sofern nicht anders angegeben, bezieht sich die Bezeichnung "Einengen unter reduziertem Druck" auf die Verwendung eines Büchi-Rotationsverdampfers bei etwa 15 mmHg. Alle Temperaturen sind unkorrigiert in Grad Celsius (°C) angegeben. Sofern nicht anders angegeben, sind alle Teile und Prozentsätze auf das Volumen bezogen angegeben.

[0039] Protonen-(¹H-)Kernresonanz-(NMR-)Spektren wurden mit einem Varian Mercury(300 MHz) oder einem Bruker Avance-(500 MHz) Spektrometer entweder mit Me₄Si (δ 0,00) oder mit restprotoniertem Lösungsmittel (CHCl₃ δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 2,49) als Standard gemessen. Die NMR-Daten der Synthesebeispiele, von denen manche nicht in den folgenden detaillierten Beispielen offenbart sind, stimmen mit den entsprechenden strukturellen Zuordnungen überein.

[0040] Die HPLC-MS-Spektren wurden unter Verwendung eines Hewlett-Packard 1100 HPLC, ausgestattet mit einer quaternären Pumpe, einem variablen Wellenlängendetektor, eingestellt auf 254 nm, einer YMC-pro-C-18-Säule (2 × 23 mm, 120A), und eines Finnigen LCQ-Ionenfallenmassenspektrometers mit Elektrosprayionisierung erhalten. Die Spektren wurden von 120-1.200 amu unter Verwendung einer variablen Ionenzeit gemäß der Anzahl an Ionen in der Quelle gescannt. Die Eluenten waren A: 2 % CH₃CN in Wasser mit 0,02 % TFA und B: 2 % Wasser in CH₃CN mit 0,018 TFA. Gradientenelution von 10 % auf 95 % B innerhalb von 3,5 min bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 1,0 ml/min wurde mit einer anfänglichen Haltezeit von 0,5 min und einer abschließenden Haltezeit bei 95 % B von 0,5 min durchgeführt. Die Gesamtdurchlaufzeit betrug 6,5 min.

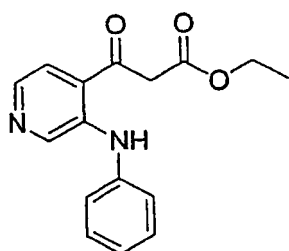
[0041] Der IUPAC-Name wurde unter Verwendung des ACD/ILab-Webservice erhalten.

[0042] Die folgenden spezifischen Beispiele werden bereitgestellt, um die hierin beschriebene Erfindung zu veranschaulichen, sie sollten jedoch in keiner Weise als Einschränkung des Schutzzumfangs der Erfindung verstanden werden. Fachleuten sollte klar sein, dass Veränderungen und Modifikationen an dieser Erfindung vorgenommen werden können, ohne von der Idee oder dem Schutzzumfang der Erfindung abzuweichen.

Zwischenprodukte und beispielhafte Verbindungen:

ZWISCHENPRODUKT 1

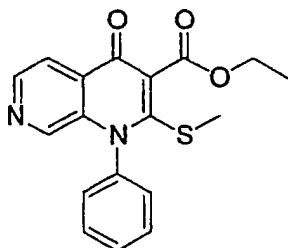
Ethyl-3-(3-anilino-4-pyridinyl)-3-oxopropanat



[0043] 3-Anilinoisonicotinsäure (413 mg, 1,92 mmol) (hergestellt gemäß J. Org. Chem. 14, 97-101 (1949)) und ein Tropfen DMF wurden in CH₂Cl₂ (30 ml) suspendiert. Zum daraus resultierenden Gemisch wurde Oxalylchlorid (0,84 ml, 9,65 mmol) langsam bei 0 °C zugesetzt. Nach 1 h Rühren wurde das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck eingeeengt, um das Säurechlorid zu ergeben. In einen separaten Kolben, der Ethylhydrogenmalonat (0,53 ml, 4,49 mmol) in TNF (20 ml) enthielt, wurde bei -40 °C n-BuLi (2,5 M in Hex, 0,53 ml, 8,89 mmol) zugesetzt. Die Lösung änderte sich zu einer weißen Suspension und wurde bei -40 °C 2 h lang gerührt, bevor sie auf -78 °C gekühlt wurde. Zum oben genannten Gemisch wurde Säurechlorid in THF (20 ml) bei -78 °C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei -78 °C 30 min lang gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt, eine weitere Stunde lang gerührt und mit Wasser gequenchet. Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt, und das Rohprodukt wurde mittels einer Biotage-Säule und Elution mit 15 % EtOAc/Hex gereinigt, um Ethyl-3-(3-anilino-4-pyridinyl)-3-oxopropanat in Form eines gelben Öls (80 mg, 15 %) zu erhalten. RT (HPLC): 2,34 min; MH⁺: 285.

ZWISCHENPRODUKT 2

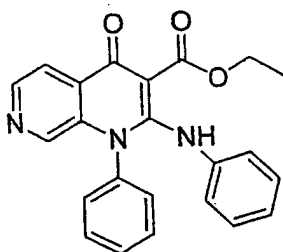
Ethyl-2-(methylsulfanyl)-4-oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat



[0044] Ethyl-3-(3-anilino-4-pyridinyl)-3-oxopropanat (80 mg, 0,28 mmol) wurde in THF (4 ml) gelöst und auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Cs_2CO_3 (228 mg, 0,7 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min lang gerührt, bevor CS_2 (0,044 ml, 1,4 mmol) zugesetzt wurde. Die Reaktion wurde bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitere 2 h lang gerührt, wonach MeI (0,044 ml, 0,7 mmol) zugesetzt wurde. Nach weiteren 4 h Rühren wurde weiteres Cs_2CO_3 (91 mg, 0,21 mmol) zum Reaktionsgemisch zugesetzt, und die Reaktion wurde über Nacht gerührt. Das rohe Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um Ethyl-2-(methylsulfanyl)-4-oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat in Form eines braunen Feststoffs (30 mg, 28 %) zu erhalten. RT (HPLC): 2,45 min, MH^+ : 341.

ZWISCHENPRODUKT 3

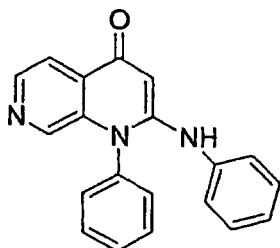
Ethyl-2-anilino-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat



[0045] Zu einer Lösung von Anilin (22 mg, 0,18 mmol) in THF (2 ml) wurde bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ LiHMDS zugesetzt. Nach 1 h wurde eine Lösung von Ethyl-2-(methylsulfanyl)-4-oxo-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat (30 mg, 0,088 mmol) in THF (1 ml) zugetropft. Nach 20 min wurde die Reaktion mit Kochsalzlösung gequencht, und das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Umkehrphasen-HPLC gereinigt, um Ethyl-2-anilino-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat in Form eines gelben Feststoffs (15 mg, 44 %) zu ergeben. RT (HPLC): 2,24 min; MH^+ : 386.

BEISPIEL 1

2-Anilino-1-phenyl-1,7-naphthyridin-4(1H)-on

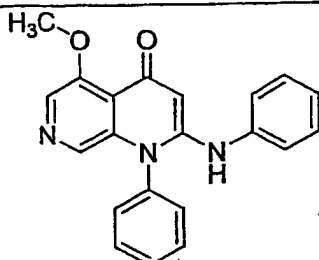
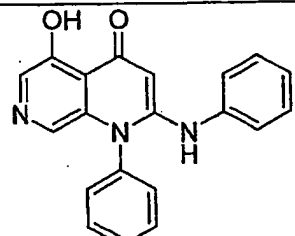
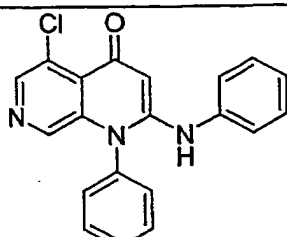
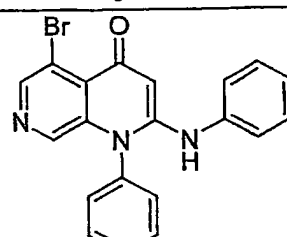


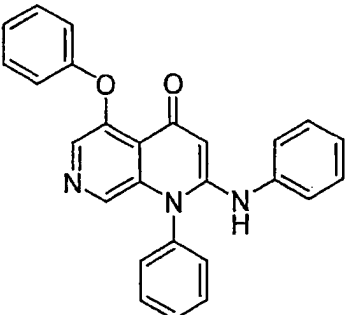
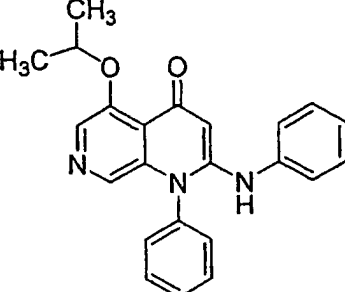
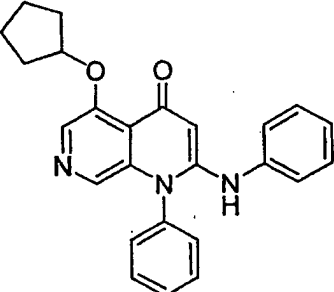
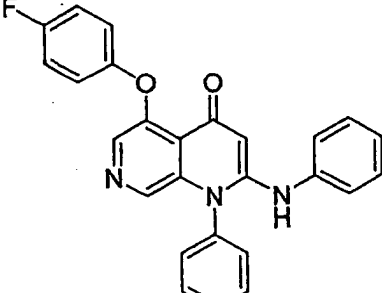
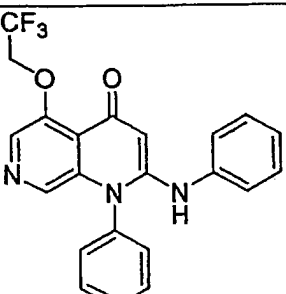
[0046] Ein 2:1-Gemisch von HCl/HOAc (3 ml) wurde zu Ethyl-2-anilino-4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydro-1,7-naphthyridin-3-carboxylat (13 mg, 0,034 mmol) zugesetzt, und die Reaktion wurde 18 h lang auf $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit wässriger NaOH (20 %) neutralisiert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigtem NaHCO_3 und Kochsalzlösung, gewaschen

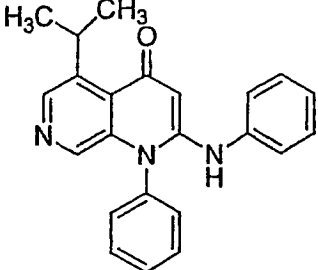
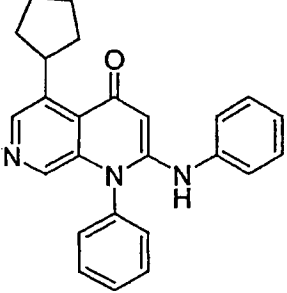
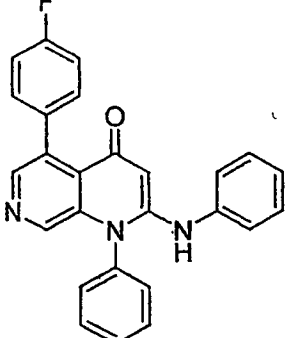
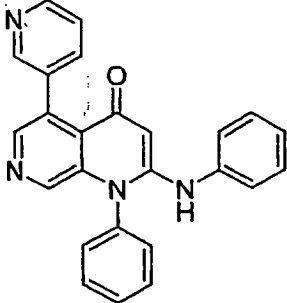
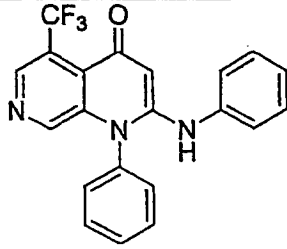
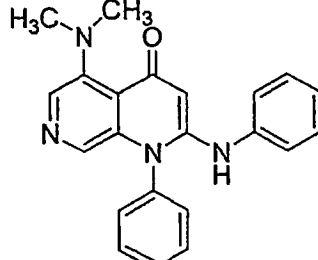
und getrocknet (Na_2SO_4). Die Lösungsmittel wurden unter reduziertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit Et_2O trituriert, um 2-Anilino-1-phenyl-1,7-naphthyridin-4(1H)-on (5 mg, 47 %) zu erhalten. RT (HPLC): 1,77 min; MH^+ : 314.

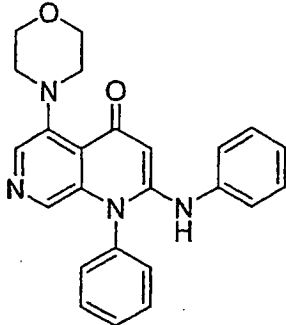
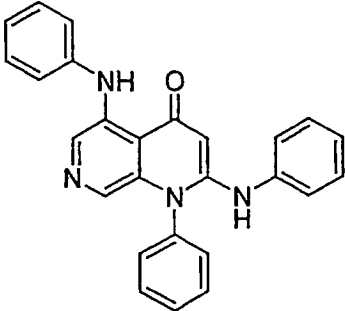
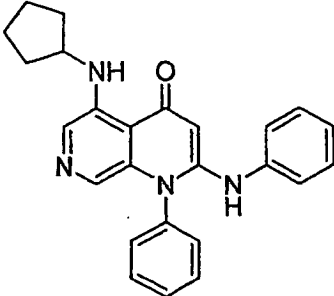
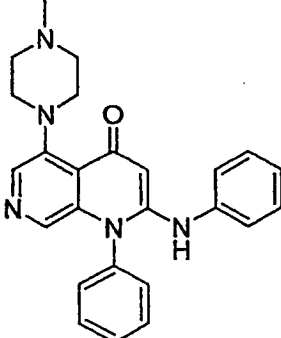
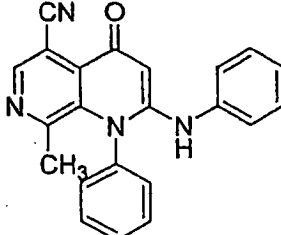
[0047] Unter Einsatz der oben beschriebenen Verfahren für Zwischenprodukte und Beispiele sowie der Reaktionsschemata I-VI alleine oder in Kombination können unter Verwendung des geeigneten Ausgangsmaterials zahlreiche verschiedene Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden. Beispiele für Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

TABELLE 1

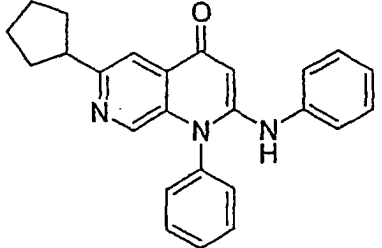
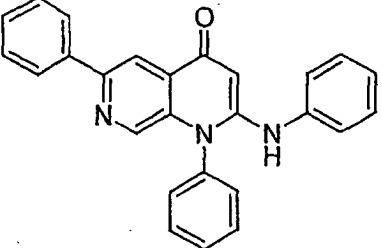
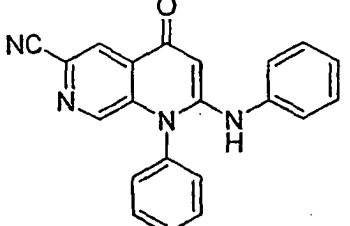
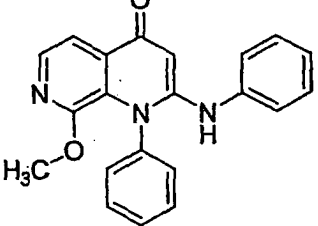
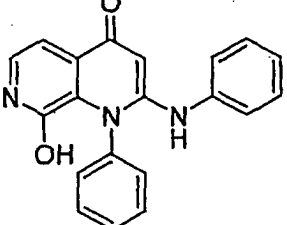
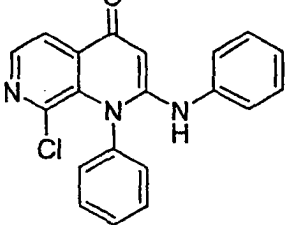
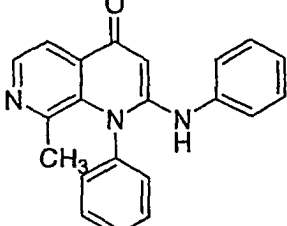
Beispiel	Struktur
2	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(c2)nc(=O)c3Nc4ccccc4</chem>
3	 <chem>Oc1cc2c(c1)nc(=O)c2Nc3ccccc3</chem>
4	 <chem>Clc1cc2c(c1)nc(=O)c2Nc3ccccc3</chem>
5	 <chem>Brc1cc2c(c1)nc(=O)c2Nc3ccccc3</chem>

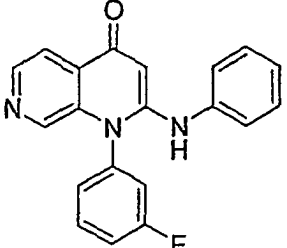
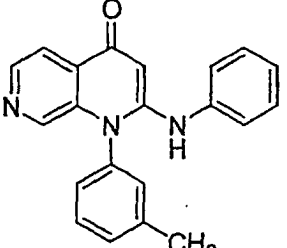
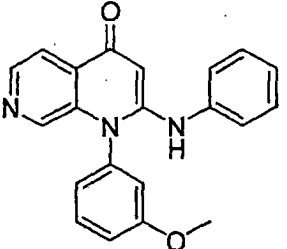
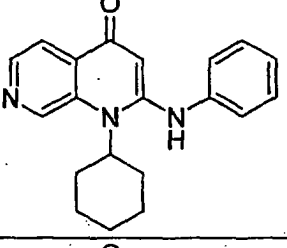
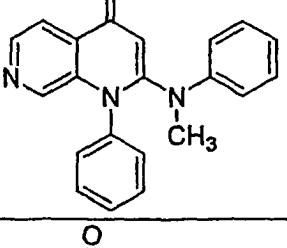
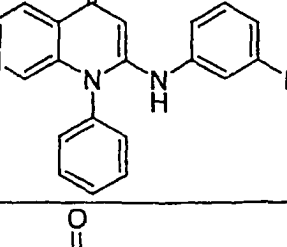
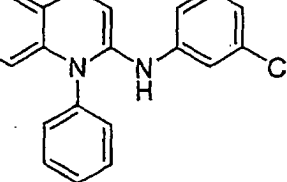
6	 <chem>O=C1C=C(NC2=CC=CC=C2)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4O1</chem>
7	 <chem>CC(C)OC1=CC=CC=C1OC2=CC=CC=C2C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4N2</chem>
8	 <chem>C1CCCCC1OC2=CC=CC=C2C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4N2</chem>
9	 <chem>Fc1ccc(Oc2cc3c(cc2)nc(=O)n3C4=CC=CC=C4)cc1</chem>
10	 <chem>COc1ccc(Oc2cc3c(cc2)nc(=O)n3C4=CC=CC=C4)cc1F(F)F</chem>

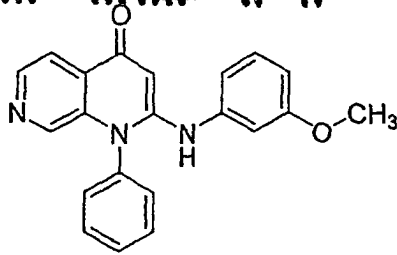
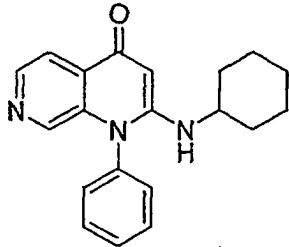
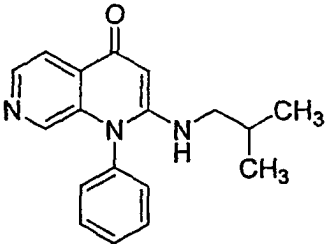
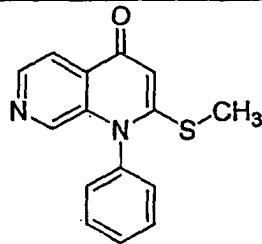
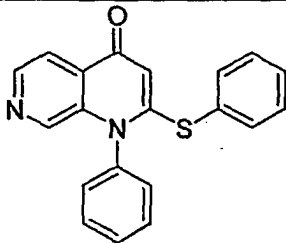
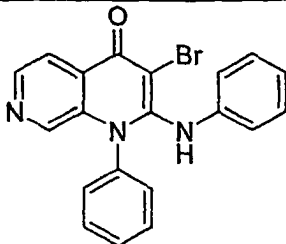
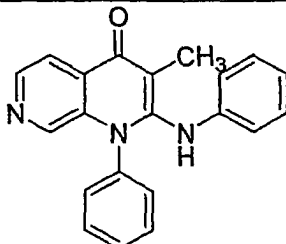
11	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=NC=C3</chem>
12	 <chem>C1CCCCC1C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=NC=C4</chem>
13	 <chem>Fc1ccc(cc1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=NC=C4</chem>
14	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=NC=C3C4=CC=NC=C4</chem>
15	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=NC=C3C(F)(F)F</chem>
16	 <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=NC=C3</chem>

17	 <chem>O=C1C=C(NC2=CC=CC=C2)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4N1C5=CC=CC=C5N6CCOCC6</chem>
18	 <chem>O=C1C=C(NC2=CC=CC=C2)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4N1C5=CC=CC=C5NC6=CC=CC=C6</chem>
19	 <chem>O=C1C=C(NC2=CC=CC=C2)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4N1C5=CC=CC=C5NC6CCCCC6</chem>
20	 <chem>O=C1C=C(NC2=CC=CC=C2)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4N1C5=CC=CC=C5N6CCNCC6</chem>
21	 <chem>O=C1C=C(NC2=CC=CC=C2)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4N1C5=CC=CC=C5C#N5C=CC=C5C</chem>

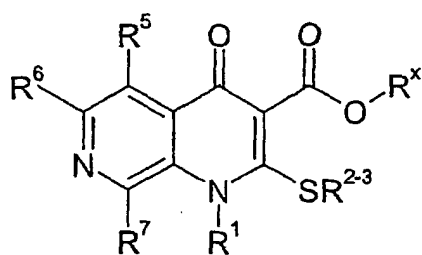
22	<chem>Nc1cc2c(c1)c(=O)n(c2)Cc3ccccc3Nc4ccccc4</chem>
23	<chem>O=[N+]([O-])c1cc2c(c1)c(=O)n(c2)Cc3ccccc3Nc4ccccc4</chem>
24	<chem>Oc1cc2c(c1)c(=O)n(c2)Cc3ccccc3Nc4ccccc4</chem>
25	<chem>COC1=CC=C2C(=O)N(C1)Cc3ccccc3Nc4ccccc42</chem>
26	<chem>ClC1=CC=C2C(=O)N(C1)Cc3ccccc3Nc4ccccc42</chem>
27	<chem>Cc1cc2c(c1)c(=O)n(c2)Cc3ccccc3Nc4ccccc4</chem>
28	<chem>C(F)(F)Fc1cc2c(c1)c(=O)n(c2)Cc3ccccc3Nc4ccccc4</chem>

29	 <chem>C1CCN(C1)c2cc(C3CCCC3)nc2Nc4ccccc4</chem>
30	 <chem>c1ccc(cc1)c2nc3ccccc3c(=O)n2Nc4ccccc4</chem>
31	 <chem>N#Cc1cc2c(c1)c(=O)n(c2Nc3ccccc3)c4ccccc4</chem>
32	 <chem>COC1=CC=CC=C1C2=CN(C(=O)Nc3ccccc3)C=C2Nc4ccccc4</chem>
33	 <chem>Oc1cc2c(c1)c(=O)n(c2Nc3ccccc3)c4ccccc4</chem>
34	 <chem>Clc1cc2c(c1)c(=O)n(c2Nc3ccccc3)c4ccccc4</chem>
35	 <chem>Cc1cc2c(c1)c(=O)n(c2Nc3ccccc3)c4ccccc4</chem>

36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

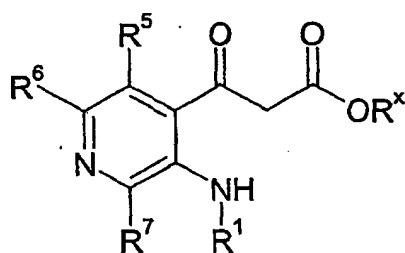
[0048] Die vorliegende Anmeldung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung, worin eine Verbindung der Formel (II),



(II)

worin R^x für eine Alkylgruppe wie z.B. Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Ethyl, steht und R^1 bis R^7 wie oben definiert sind, beispielsweise durch Reaktion in saurem Medium, wie z.B. Salzsäure in Essigsäure, decarboxyliert wird.

[0049] Eine Verbindung der Formel (II) kann durch anfängliche Reaktion einer Verbindung der Formel (III)



(III)

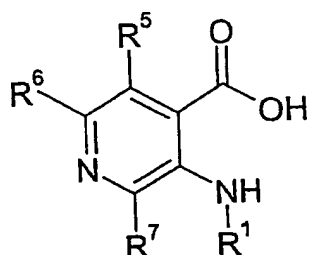
worin R^x und R^1 bis R^7 wie oben definiert sind, mit Kohlenstoffdisulfid in Gegenwart einer Base, vorzugsweise von Cäsiumcarbonat, gefolgt von Reaktion des Zwischenprodukts mit einer Verbindung der Formel (IV)



(IV),

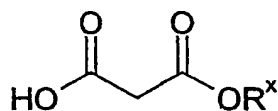
worin X für eine Abgangsgruppe, wie z.B. ein Halogen, vorzugsweise Iod oder Brom, steht und R^{2-3} wie oben definiert ist, hergestellt werden.

[0050] Eine Verbindung der Formel (III) kann durch anfängliche Überführung einer Verbindung der Formel (V)



(V)

worin R^1 und R^5 bis R^7 wie oben definiert sind, in das Säurechlorid, beispielsweise durch Reaktion mit Oxalylchlorid, gefolgt von der Reaktion mit einer Verbindung der Formel (VI)



(VI)

worin R^x wie oben definiert ist, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise n-BuLi, hergestellt werden.

[0051] Alternativ dazu kann 3-Anilinoisonicotinsäure (hergestellt gemäß J. Org. Chem. 14, 97-101 (1949)) anstelle einer Verbindung der Formel (V) eingesetzt werden, um das unsubstituierte Ringsystem zu ergeben, das in einer späteren Stufe mit den Substituenten R⁵, R⁶ und R⁷ substituiert wird.

[0052] Eine Verbindung der Formel (I), worin R² für -NR²⁻¹R²⁻² steht, worin R²⁻¹ und R²⁻² wie oben beschrieben sind, kann durch Reaktion einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (VI)



worin R²⁻¹ und R²⁻² wie oben beschrieben sind, gefolgt von Decarboxylierung hergestellt werden.

[0053] Die Verbindungen der Formeln (IV), M und (VI) sind aus der Literatur bekannt oder können nach literaturbekanntem Verfahren hergestellt werden. Die Nicotinsäuren der Formel M könnten gemäß einschlägiger Literatur hergestellt werden (siehe z.B. Chem. Pharm. Bull. 30, 1257 (1982); Chem. Pharm. Bull. 24, 2699 (1976); J. Med. Chem. 15, 206 (1972); J. Amer. Chem. Soc. 119, 1809 (1997); J. Chem. Soc. 18, 2221-2226 (1996); US-Patent Nr. 5.962.481; US-Patent Nr. 5.571.775; US-Patent Nr. 5.614.469 und WO 00/64449).

Verwendung

[0054] Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung von Verbindungen der Erfindung zur Behandlung von Diabetes und von mit Diabetes assoziierten Störungen.

[0055] Verbindungen der Erfindung können verwendet werden, um Erkrankungen wie Diabetes, einschließlich Typ-1- und Typ-2-Diabetes, zu behandeln. Solche Verfahren können auch das Auftreten von Diabetes und diabetischen Komplikationen verzögern. Andere Erkrankungen und Leiden, die unter Verwendung der Verbindungen der Erfindung behandelt oder verhindert werden können, umfassen: sich während der Pubertät manifestierenden Diabetes (MODY) (Herman et al., Diabetes 43, 40 (1994)); latenten Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) (Zimmet et al., Diabetes Med. 11, 299 (1994)); gestörte Glucosetoleranz (IGT) (Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Beilage 1), S5 (1999)); abnorme Nüchtern-glucose (IFG) (Charles et al., Diabetes 40, 796 (1991)); Schwangerschaftsdiabetes (Metzger, Diabetes 40, 197 (1991)); und Stoffwechselsyndrom X.

[0056] Darüber hinaus können die Verbindungen der vorliegenden Erfindung auch bei Erkrankungen wie Adipositas sowie bei der Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, niederen HDL-Konzentrationen, Bluthochdruck, kardiovaskulären Erkrankungen (einschließlich Atherosklerose, Herzgefäßerkrankung, Koronararterienerkrankung und Bluthochdruck), zerebrovaskulären Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Blutgefäße; sowie zur Behandlung von Lupus, polyzystischem Ovarialsyndrom, Karzinogenese und Hyperplasie wirksam sein. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch zur Behandlung physiologischer Störungen in Verbindung mit beispielsweise Zelldifferenzierung zur Produktion von Lipid ansammelnden Zellen, Regulation von Insulinempfindlichkeit und Blutglucosekonzentrationen, die beispielsweise an abnormer Pankreas-β-Zellfunktion beteiligt sind, zur Behandlung von insulinsekretierenden Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie (aufgrund von Autoantikörpern gegen Insulin, Autoantikörpern gegen den Insulinrezeptor oder Autoantikörpern, die Pankreas-β-Zellen stimulieren), Makrophagendifferenzierung, die zur Bildung von atherosklerotischen Plaques führt, Entzündungsreaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie, Adipozytengenexpression, Adipozytendifferenzierung, Reduktion der Pankreas-β-Zellmasse, Insulinsekretion, Gewebeempfindlichkeit auf Insulin, Liposarkomzellwachstum, polyzystischem Ovarialsyndrom, chronischer Anovulation, Hyperandrogenämie, Progesteronproduktion, Steroidogenese, Redox-Potenzial und oxidativen Belastung in Zellen, Stickstoffoxidsynthase-(NOS-)Produktion, erhöhter γ-Glutamyltranspeptidase, Katalase, Plasmatriglyceriden, HDL- und LDL-Cholesterinkonzentrationen und dergleichen nützlich sein.

[0057] Verbindungen der Erfindung können auch verwendet werden, um sekundäre Ursachen von Diabetes zu behandeln (Expert Committee on Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 22 (Beilage 1), S5 (1999)). Solche sekundären Ursachen umfassen Glucocorticoidüberschuss, Wachstumshormonüberschuss, Phäochromozytom und Arzneimittel-induzierten Diabetes. Arzneimittel, die Diabetes induzieren können, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Pymrinil, Nicotinsäure, Glucocorticoide, Phenytoin, Schilddrüsenhormon, β-adrenerge Mittel, α-Interferon und Arzneimittel, die zur Behandlung von HIV-Infektion verwendet werden.

[0058] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können alleine oder in Kombination mit zusätzlichen Thera-

pien und/oder Verbindungen, die Fachleuten zur Behandlung von Diabetes und damit assoziierten Leiden bekannt sind, eingesetzt werden. Alternativ dazu können hierin beschriebene Verbindungen, teilweise oder vollständig, in Form von Kombinationstherapien verwendet werden.

[0059] Verbindungen der Erfindung können auch in Kombination mit anderen bekannten Therapien zur Behandlung von Diabetes, einschließlich PPAR-Agonisten, Sulfonylharnstoff-Arzneimitteln, Nicht-Sulfonylharnstoff-Sekretagoga, α -Glucosidase-Inhibitoren, Insulin-Sensibilisatoren, Insulin-Sekretagoga, die hepatische Glucoseerzeugung reduzierender Verbindungen, Insulin und Anti-Adipositas-Arzneimitteln, verabreicht werden. Solche Therapien können vor, gleichzeitig mit oder nach der Verabreichung der Verbindung der Erfindung verabreicht werden. Insulin umfasst sowohl kurz- als auch langfristig wirkende Formen und Formulierungen von Insulin. PPAR-Agonist kann Agonisten jeglicher der PPAR-Untereinheiten oder Kombinationen davon umfassen. Beispielsweise kann der PPAR-Agonist Agonisten von PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- β oder jegliche Kombination zweier oder dreier der Untereinheiten von PPAR umfassen. PPAR-Agonisten umfassen beispielsweise Rosiglitazon und Pioglitazon. Sulfonylharnstoff-Arzneimittel umfassen beispielsweise Glyburid, Glimepirid, Chlorpropamid und Glipizid. α -Glucosidase-Inhibitoren, die bei der Behandlung von Diabetes nützlich sein können, wenn sie zusammen mit einer Verbindung der Erfindung verabreicht werden, umfassen Acarbose, Miglitol und Voglibose. Insulin-Sensibilisatoren, die bei der Behandlung von Diabetes nützlich sein können, wenn sie zusammen mit einer Verbindung der Formel (I) verabreicht werden, umfassen Thiazolidindione und Nicht-Thiazolidindione. Die hepatische Glucoseerzeugung reduzierende Verbindungen, die zur Behandlung von Diabetes nützlich sein können, wenn sie zusammen mit einer Verbindung der Erfindung verabreicht werden, umfassen Metformin, wie z.B. Glucophage und Glucophage XR. Insulin-Sekretagoga, die zur Behandlung von Diabetes nützlich sein können, wenn sie zusammen mit einer Verbindung der Erfindung verabreicht werden, umfassen Sulfonylharnstoff- und Nicht-Sulfonylharnstoff-Arzneimittel: GLP-1, GIP, PAC/VPAC-Rezeptoragonisten, Sekretin, Nateglinid, Meglitinid, Repaglinid, Glibenclamid, Glimepirid, Chlorpropamid, Glipizid. GLP-1 umfasst auch Derivate von GLP-1 mit längerer Halbwertszeit als natives GLP-1, wie z.B. Fettsäure-derivatisiertes GLP-1 und Exendin. In einer Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen der Erfindung in Kombination mit Insulin-Sekretagoga verwendet, um die Empfindlichkeit von Pankreas- β -Zellen auf das Insulin-Sekretagogum zu erhöhen.

[0060] Verbindungen der Erfindung können auch in Kombination mit Anti-Adipositas-Arzneimitteln verwendet werden. Anti-Adipositas-Arzneimittel umfassen β -3-Agonisten, CB-1-Antagonisten, Appetithemmer, wie z.B. Sibutramin (Meridia), und Lipase-Inhibitoren, wie z.B. Orlistat (Xenical).

[0061] Verbindungen der Erfindung können auch in Kombination mit Arzneimitteln verwendet werden, die üblicherweise eingesetzt werden, um Lipidstörungen bei Diabetespatienten zu behandeln. Solche Wirkstoffe umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Nicotinsäure, Gallensäure-Maskierungsmittel und Fibrinsäure-Derivate. Verbindungen der Erfindung können auch in Kombination mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln, wie z.B. β -Blockern und ACE-Inhibitoren, verwendet werden.

[0062] Solche Kombinationstherapien können in jeder beliebigen Kombination zweier oder mehrerer Arzneimittel (z.B. eine Verbindung der Erfindung in Kombination mit einem Insulin-Sensibilisator und einem Anti-Adipositas-Arzneimittel) verabreicht werden. Solche Co-Therapien können in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen, wie oben beschrieben, verabreicht werden.

Bezeichnungen

[0063] Verschiedene Bezeichnungen werden gemäß ihrer Verwendung hierin nachstehend definiert.

[0064] Bei der Bezeichnung von Elementen der vorliegenden Erfindung oder der bevorzugten Ausführungsform(en) davon sollen die Artikel "ein/eine", "der/die/das" und "dieser/diese/dieses" angeben, dass eines oder mehrere derartige Elemente vorhanden sind. Die Begriffe "umfassen(d)", "einschließlich" und "aufweisen(d)" sollen einschließend gebraucht werden und bedeuten, dass auch zusätzliche Elemente vorhanden sein können, die nicht die genannten Elemente sind.

[0065] Die Bezeichnung "Individuum", wie hierin verwendet, umfasst Säugetiere (z.B. Menschen und Tiere).

[0066] Die Bezeichnung "Behandlung" umfasst jegliches Verfahren, jegliche Wirkung, Anwendung, Therapie oder dergleichen, bei dem bzw. der einem Individuum, einschließlich eines Menschen, medizinische Hilfe mit dem Ziel zukommen gelassen wird, den Zustand des Individuums, auf direkte oder indirekte Weise, zu verbessern oder den Fortschritt eines Leidens oder einer Störung im Individuum zu verlangsamen.

[0067] Die Bezeichnung "Kombinationstherapie" oder "Co-Therapie" bedeutet die Verabreichung zweier oder mehrerer therapeutischer Mittel zur Behandlung eines diabetischen Leidens und/oder einer diabetischen Störung. Eine solche Verabreichung umfasst die Co-Verabreichung zweier oder mehrerer therapeutischer Mittel auf im Wesentlichen gleichzeitige Weise, wie z.B. in einer einzelnen Kapsel mit einem festgelegten Verhältnis von Wirkstoffen oder in mehreren getrennten Kapseln für jedes inhibierende Mittel. Darüber hinaus umfasst eine solche Verabreichung die aufeinander folgende Verwendung jedes Typs von therapeutischem Mittel.

[0068] Die Bezeichnung "therapeutisch wirksam" benennt die Menge an verabreichtem Mittel, die das Ziel einer Verbesserung der Schwere eines diabetischen Leidens oder einer diabetischen Erkrankung erreicht, während negative Nebenwirkungen in Verbindung mit der gegebenen therapeutischen Behandlung vermieden oder minimiert werden.

[0069] Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbar" bedeutet, dass das vorliegende Element zur Verwendung in einem pharmazeutischen Produkt geeignet ist.

[0070] Die Bezeichnung "Prodrug" umfasst eine Verbindung, die ein Arzneimittelvorläufer ist, der nach Verabreichung an ein Individuum und darauf folgender Absorption in vivo in eine aktive Spezies übergeführt wird. Die Überführung in diese aktive Spezies in vivo erfolgt typischerweise über einen gewissen Prozess, wie z.B. über metabolische Umwandlung. Ein Beispiel für ein Prodrug ist eine acylierte Form der aktiven Verbindung.

EVALUIERUNG VON VERBINDUNGEN

[0071] Eine Veranschaulichung der Aktivität der Verbindungen der vorliegenden Erfindung kann mittels gut fachbekannter In-vitro-, Ex-vivo- und In-vivo-Tests erfolgen. Um beispielsweise die Wirksamkeit eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Diabetes und von mit Diabetes assoziierten Störungen, wie z.B. Syndrom X, gestörter Glucosetoleranz, abnormer Nüchtern-glucose und Hyperinsulinämie, zu veranschaulichen, können die folgenden Tests verwendet werden.

Herstellung von Pseudo-Inseln in 96-Well-Platten

[0072] Pankreasgewebe von vier Sprague-Dawley-Ratten wurden in kleine Teile von etwa 1 mm² oder weniger zerteilt. Das Gewebe wurde anschließend dreimal mit Hanks-Hepes-Puffer (127 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 0,34 mM Na₂HPO₄, 4,4 mM KH₂PO₄, 20 mM HEPES (4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-ethansulfonsäure), 1,2 mM CaCl₂/5 mM Glucose) gespült und mit Collagenase (Liberase, 0,25 mg/ml, Roche Diagnostic Corp., Indianapolis, IN) bei 37 °C in einem Wasserbadschüttler 10 min lang verdaut.

[0073] Das verdaute Pankreasgewebe wurde dreimal mit 50 ml Hanks-Hepes-Puffer gespült, um Collagenase zu entfernen. Das Gewebepellet wurde anschließend durch ein 250-µm-Filter filtriert, und das Filtrat wurde mit 16 ml von 27%igem Ficoll (Sigma, St. Louis, MO, USA) Gew./Vol. in Hanks-Hepes-Puffer vermischt. Drei Schichten Ficoll (23 %, 20,5 % bzw. 11 %; 8 ml jeder Konzentration) wurden zuoberst des Gemischs aus Inselgewebe in 27 % Ficoll geladen, um einen Gradienten zu bilden.

[0074] Der Ficoll-Gradient wurde dann bei 1.600 U/min 10 min lang bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die Pankreasinseln waren, je nach der Größe der Inseln, an der Phasengrenzfläche zwischen 11 % und 20,5 % und zwischen 20,5 % und 23 % konzentriert. Die Inseln wurden aus den zwei Phasengrenzflächen entnommen und zweimal mit Ca⁺⁺-freiem Hanks-Hepes-Puffer gespült. Die Inseln wurden anschließend in 5 ml Ca⁺⁺-freiem Hanks-Hepes-Puffer, der 1 mM EDTA enthielt, suspendiert und 8 min lang bei Raumtemperatur inkubiert.

[0075] Trypsin und DNase I wurden zur Inselnsuspension in einer Endkonzentration von 25 µg/ml bzw. 2 µg/ml zugesetzt. Diese Suspension wurde unter Schütteln bei 30 °C 10 min lang inkubiert. Der Trypsinverdau wurde durch Zusatz von 40 ml RPMI 1640 (GIBCO Life Technologies, Invitrogen, Carlsbad, CA) mit 10 % FBS gestoppt. Die mit Trypsin verdauten Inselzellen wurden dann durch ein 63-µm-Nylonfilter (PGC Scientific, Frederick, MD) filtriert, um große Zellcluster zu entfernen.

[0076] Die dispergierten Inselzellen wurden anschließend gewaschen, unter Verwendung eines Hämocyto-meters unter dem Mikroskop gezählt und in V-Boden-96-Well-Platten (2.500 Zellen pro Well) überimpft. Die dispergierte Inselzellsuspension wurde dann bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert. Der Hanks-Hepes-Puffer wurde entfernt und durch 200 µl RPMI-1640-Medium, das 10 % FBS, 1 % Penicillin-Streptomycin und 2 mM L-Glutamin enthielt, ersetzt. Als nächstes wurden die 96-Well-Platten bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert, um die dispergierten Inselzellen, die am V-Boden der Platte konzentriert waren und dadurch Pseudo-Inseln bil-

deten, zu gewinnen. Diese Pseudoinseln wurden dann über Nacht in einem Zellkulturinkubator bei 37 °C mit 5 % CO₂ kultiviert und anschließend für Tests verwendet.

Pseudo-Insel-Inkubation mit 3T3-L1-Zellen

[0077] Dispergierte Inselzellen (hergestellt durch das oben beschriebene Verfahren) wurden mit regulärem RPMI-1640-Medium mit 10 % FBS gewaschen, unter Verwendung eines Hämozytometers unter dem Mikroskop gezählt und in V-Boden-96-Well-Platten mit 3T3-L1-Zellen (2.500 Inselzellen und 1.250 3T3-L1-Zellen pro Well) überimpft. Die Zellsuspension wurde dann bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert, um die dispergierten, am V-Boden der Platte konzentrierten Inselzellen, die Pseudo-Inseln bildeten, zu gewinnen. Diese Pseudo-Inseln wurden dann mit den 3T3-L1-Zellen über Nacht in einem Zellkulturinkubator bei 37 °C mit 5 % CO₂ co-kultiviert und anschließend für Tests verwendet.

Einfrieren und Auftauen von Pseudo-Inseln

[0078] Dispergierte Inselzellen (hergestellt durch das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren) wurden wie oben beschrieben gezählt und in regulärem RPMI-1640-Medium mit 10 % FBS und 10 % DMSO auf eine Konzentration von 2×10^5 Zellen pro ml verdünnt. Eine Aliquote (1 ml) wurde in ein Tiefkühlröhrchen transferiert, und das Tiefkühlröhrchen wurde vor dem Einfrieren in Flüssigstickstoff in einem Ständer in der Dampfphase eines Flüssigstickstofftanks angeordnet.

[0079] Die Zellen wurden aufgetaut und dann mit regulärem Medium gewaschen und in V-Boden-96-Well-Platten (5.000 Zellen pro Well) überimpft. Als Nächstes wurden die 96-Well-Platten bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert, um die dispergierten Inselzellen, die am V-Boden der Platte konzentriert waren und dort Pseudo-Inseln bildeten, zu gewinnen. Diese Pseudo-Inseln wurden dann über Nacht in einem Zellkulturinkubator bei 37 °C mit 5 % CO₂ kultiviert und anschließend für Tests verwendet.

Statische Pseudo-Insel-Inkubation für einen Insulinfreisetzungstest

[0080] Pseudo-Inseln wurden durch das oben beschriebene Verfahren hergestellt. Nach der Über-Nacht-Inkubation wurde das RPMI-1640-Medium entfernt und durch 100 µl Krebs-Ringer-Hepes-Puffer (115 mM NaCl, 5,0 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 2,2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, 0,25 % BSA (Bovines Serumalbumin), 0,002 % Phenolrot, pH 7,35-7,40) ersetzt. Die Zellsuspension wurde dann 5 min lang bei 1.000 U/min zentrifugiert, um die dispergierten Inselzellen zu pelletieren.

[0081] Pseudo-Inseln in 96-Well-Platten wurden in einem Wasserbad mit 37 °C, das kontinuierlich mit 95 % O₂/5 % CO₂ begast wurde, zur Vorinkubation 30 min lang inkubiert. Der Vorinkubationspuffer wurde entfernt und durch 50 µl Inkubationspuffer (Krebs-Ringer-Hepes-Puffer, pH 7,35-7,40), der verschiedene Testsubstrate enthielt, ersetzt.

[0082] Die 96-Well-Platte wurde neuerlich bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert, um Pseudo-Inseln zu bilden. Diese Pseudo-Inseln in 96-Well-Platten wurden statisch in einem Wasserbad mit 37 °C, das kontinuierlich mit 95 % O₂/5 % CO₂ begast wurde, 60 min lang inkubiert. Der Inkubationspuffer (25 µl) wurde nach der 60-min-Inkubation gesammelt und für einen Insulingehaltstest (ELISA-Test, ALPCO, NH, USA) verwendet.

Statische Pseudo-Insel-Inkubation für Insulinbiosynthese

[0083] Pseudo-Inseln wurden wie oben beschrieben hergestellt. Nach einer Übernachtskultur wurden die Pseudo-Inseln in KRBH (Krebs-Ringer-Hepes-Puffer, 135 mM NaCl, 3,6 mM KCl, 10 mM HEPES, 5 mM NaHCO₃, 0,5 mM NaH₂PO₄, 0,5 mM MgCl₂, 1,5 mM CaCl₂, 0,1 % BSA), der 3 mM Glucose enthielt, 30 min lang bei 37 °C vorinkubiert und anschließend 90 min lang bei 37 °C mit Testverbindungen und 2 µM ³H-Leucin (100 µl) (Amersham, Piscataway, NJ) inkubiert. Die Pseudo-Inseln wurden dann dreimal mit KRBH, der 1 mM Leucin (Sigma, St. Louis, MO) enthielt, gewaschen, in 2 mM Essigsäure (100 µl) lysiert, 15 s lang beschallt und mit 10 N NaOH (20 µl) neutralisiert. HEPES (50 mM), die 0,1 % Triton X-100 (Calbiochem, San Diego, CA) enthielt, wurde zugesetzt, um das Volumen auf 1 ml zu bringen, und die Proben wurden 10 min lang bei 1.750 × g zentrifugiert. Protein-A-Agarose (50 µl pro Probe) wurde mit Anti-Insulin-Antikörper (Linco, St. Charles, MO) (100 µl pro Probe) 2 h lang vorinkubiert und zweimal gewaschen. Das Antikörper-Kügelchen-Gemisch (50 µl) wurde zu 750 µl Probe zugesetzt und über Nacht bei 4 °C inkubiert. Die Immunpräzipitate wurden 3x mit HEPES (50 mM), die 0,1 % Triton X-100 enthielt, gewaschen. Die Kügelchen wurden in einem Szintillationszähler gezählt.

Statische Pseudo-Insel-Inkubation für Glucagonfreisetzung

[0084] Pseudo-Inseln wurden wie zuvor beschrieben hergestellt. Nach Über-Nacht-Inkubation wurde das RPMI-1640-Medium entfernt und durch 100 µl Krebs-Ringer-Hepes-Puffer (115 mM NaCl, 5,0 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 2,2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, 0,25 % BSA, 0,002 % Phenolrot, pH 7,35-7,40) ersetzt. Die Zellsuspension wurde dann 5 min lang bei 1.000 U/min zentrifugiert, um die dispergierten Inselzellen zu pelletieren.

[0085] Pseudo-Inseln in 96-Well-Platten wurden in einem Wasserbad mit 37 °C, das kontinuierlich mit 95 % O₂/5 % CO₂ begast wurde, zur Vorinkubation 30 min lang inkubiert. Der Vorinkubationspuffer wurde entfernt und durch 50 µl Inkubationspuffer (Krebs-Ringer-Hepes-Puffer, pH 7,35-7,40) ersetzt, der verschiedene Testverbindungen enthielt.

[0086] Die 96-Well-Platte wurde neuerlich bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert, um Pseudo-Inseln zu bilden. Diese Pseudo-Inseln in 96-Well-Platten wurden statisch in einem Wasserbad mit 37 °C, das kontinuierlich mit 95 % O₂/5 % CO₂ begast wurde, 60 min lang inkubiert. Der Inkubationspuffer (25 µl) wurde nach der 60-min-Inkubation gesammelt und für einen Glucagongehaltstest (Glucagon RIA Kit; Linco, St. Charles, MO) verwendet.

Test zur Identifikation insulinbildender Verbindungen

[0087] Pseudo-Inseln wurden wie oben beschrieben hergestellt. Die dispergierten Inselzellen wurden dann gewaschen, unter Verwendung eines Hämozytometers gezählt und in V-Boden-96-Well-Platten (2.500 Zellen pro Well) mit 200 µl RPMI-1640-Medium, das 10 % FBS, 1 % Penicillin-Streptomycin und 2 mM L-Glutamin enthielt, überimpft. Als Nächstes wurden die 96-Well-Platten bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert, um die dispergierten, am V-Boden der Platte konzentrierten Inselzellen, die Pseudo-Inseln bildeten, zu gewinnen. Diese Pseudo-Inseln wurden dann über Nacht in einem Zellkulturinkubator bei 37 °C mit 5 % CO₂ kultiviert.

[0088] Nach der Über-Nacht-Inkubation wurde das RPMI-1640-Medium entfernt und durch 100 µl Krebs-Ringer-Hepes-Puffer (115 mM NaCl, 5,0 mM KCl, 24 mM NaHCO₃, 2,2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 20 mM HEPES, 0,25 % BSA, 0,002 % Phenolrot, pH 7,35-7,40) mit 3 mM Glucose ersetzt. Die Zellsuspension wurde dann 5 min lang bei 1.000 U/min zentrifugiert, um die dispergierten Inselzellen zu pelletieren.

[0089] Die Pseudo-Inseln in 96-Well-Platten wurden in einem Wasserbad mit 37 °C, das kontinuierlich mit 95 % O₂/5 % CO₂ begast wurde, zur Vorinkubation 30 min lang inkubiert. Der Vorinkubationspuffer wurde entfernt und durch 50 µl Inkubationspuffer (Krebs-Ringer-Hepes-Puffer, pH 7,35-7,40) ersetzt, der verschiedene Testverbindungen enthielt. Die 96-Well-Platten wurden neuerlich bei 1.000 U/min 5 min lang zentrifugiert, um Pseudo-Inseln zu bilden. Diese Pseudo-Inseln wurden dann statisch in einem Wasserbad mit 37 °C, das kontinuierlich mit 95 % O₂/5 % CO₂ begast wurde, 30 min lang inkubiert. Der Inkubationspuffer (25 µl) wurde nach der 30-min-Inkubation gewonnen und für einen Insulingehaltstest verwendet.

[0090] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in den oben genannten Tests in vitro auf ihre Fähigkeit getestet werden, Insulinfreisetzung über Grundniveaus hinaus zu stimulieren.

[0091] Die In-vivo-Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung kann in den folgenden Tests veranschaulicht werden:

Magere Ratten (Wistar, männlich, 250-300 g) werden über Nacht nüchtern gehalten und zwei Gruppen zugeteilt: Vehikel- und Verbindungsbehandlung (8 Ratten je Gruppe). Vehikel oder Verbindung wird über künstliche Sondenernährung (1,5 ml/Ratte) verabreicht. Zwei Stunden später wird Glucose (30 %, 2 g/kg Körpergewicht) intraperitoneal injiziert. Blutproben aus dem Schwanz werden nach 0, 15, 30 und 60 Minuten nach Glucoseinjektion abgenommen, um unter Verwendung von Glucometer (Bayer Diagnostics, Mishawaka, IN) Blutglucose zu messen.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0092] Basierend auf den oben beschriebenen Tests oder anderen, durchwegs bekannten Tests zur Bestimmung der Wirksamkeit für die Behandlung von oben genannten Leiden in Säugetieren und durch Vergleich dieser Resultate mit den Resultaten bekannter Medikamente, die zur Behandlung dieser Leiden verwendet werden, kann die wirksame Dosierung der Verbindungen dieser Erfindung zur Behandlung jeder erwünschten Indikation leicht bestimmt werden. Die Menge des Wirkstoffs, den es bei der Behandlung eines dieser Leiden zu

verabreichen gilt, kann gemäß Überlegungen bezüglich der bestimmten verwendeten Verbindung und Einheitsdosis, der Verabreichungsart, der Behandlungsdauer, des Alters und Geschlechts des behandelten Patienten und der Beschaffenheit und des Ausmaßes des zu behandelnden Leidens stark variieren.

[0093] Die Gesamtmenge des zu verabreichenden Wirkstoffs kann im Allgemeinen im Bereich von etwa 0,001 mg/kg bis etwa 200 mg/kg Körpergewicht, und vorzugsweise von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 200 mg/kg Körpergewicht, pro Tag liegen. Eine Einheitsdosierung kann etwa 0,05 mg bis etwa 1.500 mg Wirkstoff enthalten und kann einmal oder mehrere Male pro Tag verabreicht werden. Die tägliche Dosierung zur Verabreichung mittels Injektion, einschließlich intravenöser, intramuskulärer, subkutaner und parenteraler Injektionen, und der Verwendung von Infusionsverfahren kann etwa 0,01 bis etwa 200 mg/kg betragen. Der tägliche Dosierungsplan für rektale Verabreichung kann 0,01 bis 200 mg/kg Gesamtkörpergewicht umfassen. Die transdermale Konzentration kann jener entsprechen, die erforderlich ist, um eine tägliche Dosis von 0,01 bis 200 mg/kg aufrechtzuerhalten.

[0094] Natürlich variiert der spezifische anfängliche und andauernde Dosierungsplan für jeden Patienten je nach Art und Schwere des Leidens, wie dies durch den zuständigen Arzt beurteilt wird, Aktivität der spezifischen verwendeten Verbindung, Alter des Patienten, Ernährungsplan des Patienten, Dauer der Verabreichung, Art der Verabreichung, Ausscheidungsrate des Arzneimittels, Arzneimittelkombinationen und dergleichen. Die erwünschte Verabreichungsart und die Anzahl der Dosierungen einer Verbindung der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon können von Fachleuten unter Verwendung herkömmlicher Behandlungstests ermittelt werden.

[0095] Die Verbindungen dieser Erfindung können verwendet werden, um die erwünschte pharmakologische Wirkung durch Verabreichung in einer geeignet formulierten, pharmazeutischen Zusammensetzung an einen Patienten, der dieser Behandlung bedarf, zu erzielen. Für den Zweck dieser Erfindung ist ein Patient ein Säugtier, einschließlich eines Menschen, der der Behandlung für ein bestimmtes Leiden oder eine bestimmte Erkrankung bedarf. Daher umfasst die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung, die durch die hierin beschriebenen Verfahren identifiziert wird, oder ein(en) pharmazeutisch annehmbares/n Salz oder Ester davon umfasst. Ein pharmazeutisch annehmbarer Träger ist jeder beliebige Träger, der für einen Patienten bei Konzentrationen, die mit wirksamer Aktivität des Wirkstoffs vereinbar sind, relativ nicht toxisch und unschädlich ist, sodass jegliche Nebenwirkungen, die auf den Träger zurückzuführen sind, die positiven Wirkungen des Wirkstoffs nicht aufheben. Eine pharmazeutisch wirksame Menge einer Verbindung ist jene Menge, die bezüglich des bestimmten zu behandelnden Leidens ein Resultat erzielt oder darauf einen Einfluss ausübt. Die durch die hierin beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindungen können mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger unter Verwendung jeder beliebigen, wirksamen, herkömmlichen Dosierungseinheitsformen, beispielsweise mittels Direkt- und Retard-Präparaten, oral, parenteral, topisch und dergleichen, verabreicht werden.

[0096] Zur oralen Verabreichung können die Verbindungen zu festen oder flüssigen Präparaten wie z.B. Kapseln, Pillen, Tabletten, Pastillen, Schmelzen, Pulvern, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen formuliert werden und können gemäß Verfahren, die auf dem Gebiet der Erfindung zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen bekannt sind, hergestellt werden. Die festen Einheitsdosierungsformen können eine Kapsel vom üblichen hart- oder weichschaligen Gelatine-Typ sein, die beispielsweise Tenside, Gleitmittel und inerte Füllstoffe wie z.B. Lactose, Saccharose, Calciumphosphat und Maisstärke enthalten kann.

[0097] In einer anderen Ausführungsform können die Verbindungen dieser Erfindung mit herkömmlichen Tablettengrundlagen wie Lactose, Saccharose und Maisstärke in Kombination mit Bindemitteln wie Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; mit Desintegrationsmitteln, die dazu dienen sollen, das Aufbrechen und Auflösen der Tablette nach Verabreichung zu unterstützen, wie z.B. Kartoffelstärke, Alginsäure, Maisstärke und Guar; mit Gleitmitteln, die den Fluss der Tablettengranulierung verbessern und das Anhaften von Tablettenmaterial an den Oberflächen der Tabletten-Formen und -Stempel vermeiden, z.B. Talk, Stearinsäure oder Magnesium-, Calcium- oder Zinkstearat; mit Farbstoffen; Färbemitteln; und Geschmackstoffen, die die ästhetischen Eigenschaften der Tabletten verbessern und sie für den Patienten besser annehmbar machen sollen, in Tablettenform gebracht werden. Geeignete Arzneimittelträger zur Verwendung in oralen Flüssigformen umfassen Verdünnungsmittel wie Wasser und Alkohole, z.B. Ethanol, Benzylalkohol und Polyethylenalkohole, entweder mit oder ohne Zusatz eines pharmazeutisch annehmbaren Tensids, Suspensionsmittels oder Emulgators. Verschiedene andere Materialien können als Beschichtungen vorhanden sein oder auf andere Weise die physikalische Form der Dosierungseinheit modifizieren. Tabletten, Pillen oder Kapseln beispielsweise können mit Schellack, Zucker oder beidem beschichtet werden.

[0098] Dispergierbare Pulver und Granulate sind zur Herstellung einer wässrigen Suspension geeignet. Sie stellen den Wirkstoff in einer Beimischung mit einem Dispersions- oder Benetzungsmittel, einem Suspensionsmittel und einem oder mehreren Konservierungsmitteln bereit. Beispiele für geeignete Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel sind bereits oben gegeben worden. Zusätzliche Arzneimittelträger, beispielsweise die oben beschriebenen Süß-, Geschmacks- und Farbstoffe, können ebenfalls vorhanden sein.

[0099] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch in Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die Ölphase kann ein Pflanzenöl wie z.B. flüssiges Paraffin oder ein Gemisch aus Pflanzenölen sein. Geeignete Emulgatoren können (1) natürlich vorkommende Gummiarten wie z.B. Akazien-gummi und Tragantgummi, (2) natürlich vorkommende Phosphatide wie z.B. Sojabohne und Lecithin, (3) Ester oder Partialester, die aus Fettsäuren und Hexitolanhydriden stammen, z.B. Sorbitanmonooleat, und (4) Kondensationsprodukte von diesen Partialestern mit Ethylenoxid, z.B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süßungsmittel und Geschmacksstoffe enthalten.

[0100] Ölige Suspensionen können durch Suspendieren des Wirkstoffs in einem Pflanzenöl wie z.B. Arachisöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnussöl; oder in einem Mineralöl wie z.B. flüssigem Paraffin formuliert werden. Die öligen Suspensionen können ein Verdickungsmittel wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol enthalten. Die Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel, z.B. Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat; einen oder mehrere Farbstoffe; einen oder mehrere Geschmacksstoffe; und einen oder mehrere Süßstoffe wie z.B. Saccharose oder Saccharin enthalten.

[0101] Sirupe und Elixiere können mit Süßstoffen wie z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit oder Saccharose formuliert werden. Solche Formulierungen können auch ein Demulzens und Konservierungsmittel, Geschmack- und Farbstoffe enthalten.

[0102] Die Verbindungen dieser Erfindung können auch parenteral, d.h. subkutan, intravenös, intramuskulär oder interperitoneal, als injizierbare Dosierungen der Verbindung in einem physiologisch annehmbaren Verdünnungsmittel mit einem pharmazeutischen Träger, der eine sterile Flüssigkeit oder ein Gemisch von Flüssigkeiten wie z.B. Wasser, Kochsalzlösung, wässrige Dextrose und ähnliche Zuckerlösungen; ein Alkohol wie z.B. Ethanol, Isopropanol oder Hexadecylalkohol; Glykole wie Propylenglykol oder Polyethylenglykol; Glycerinketale wie z.B. 2,2-Dimethyl-1,1-dioxolan-4-methanol, Ether wie z.B. Poly(ethylenglykol)400; ein Öl; eine Fettsäure, ein Fettsäureester oder -glycerid; oder ein acetyliertes Fettsäureglycerid sein kann; mit oder ohne Zusatz eines pharmazeutisch annehmbaren Tensids, wie einer Seife oder eines Detergens, eines Suspensionsmittels, wie Pektin, Carbomeren, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Carboxymethylcellulose, oder von Emulgatoren und anderen pharmazeutischen Adjuvanzen verabreicht werden.

[0103] Veranschaulichende Beispiele für Öle, die in den parenteralen Formulierungen dieser Erfindung verwendet werden können, sind Petroleum-, Tier-, Pflanzen- oder synthetische Öle, z.B. Erdnussöl, Sojabohnenöl, Sesamöl, Baumwollsamensöl, Maisöl, Olivenöl, Paraffinöl und Mineralöl. Geeignete Fettsäuren umfassen Oleinsäure, Stearinsäure und Isostearinsäure. Geeignete Fettsäureester sind beispielsweise Ethyloleat und Isopropylmyristat. Geeignete Seifen umfassen fette Alkalimetall-, Ammonium- und Triethanolaminsalze, und geeignete Detergenzien umfassen kationische Detergenzien, z.B. Dimethyldialkylammoniumhalogenide, Alkylpyridiniumhalogenide und Alkylaminacetate; anionische Detergenzien, z.B. Alkyl-, Aryl- und Olefinsulfonate, Alkyl-, Olefin-, Ether- und Monoglyceridsulfate und Sulfosuccinate; nicht-ionische Detergenzien, z.B. fette Amine, Fettsäurealkanolamide und Polyoxyethylen-Polypropylen-Copolymere; und amphotere Detergenzien wie z.B. Alkyl- β -aminopropionate und quaternäre 2-Alkylimidazolinammoniumsalze sowie Gemische.

[0104] Die parenteralen Zusammensetzungen dieser Erfindung können typischerweise etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 25 Gew.-% des Wirkstoffs in Lösung enthalten. Konservierungsmittel und Puffer können auch vorteilhafterweise verwendet werden. Um Reizungen an der Injektionsstelle zu minimieren oder gänzlich auszuraumen, können solche Zusammensetzungen ein nicht-ionisches Tensid mit einem Hydrophilie-Lipophilie-Gleichgewicht (hydrophile-lipophile balance, HLB) von etwa 12 bis etwa 17 enthalten. Die Menge an Tensid in einer solchen Formulierung liegt im Bereich von etwa 5 Gew.-% bis etwa 15 Gew.-%. Das Tensid kann eine einzelne Komponente mit dem obigen HLB sein oder kann ein Gemisch aus zwei oder mehreren Komponenten mit dem erwünschten HLB sein.

[0105] Veranschaulichende Beispiele für Tenside, die in parenteralen Formulierungen verwendet werden, sind die Klasse der Polyethylensorbitan-Fettsäureester, z.B. Sorbitanmonooleat, und die hochmolekularen Addukte von Ethylenoxid mit einer hydrophoben Base, gebildet durch die Kondensation von Propylenoxid mit Propylenglykol.

[0106] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form steriler injizierbarer wässriger Suspensionen vorliegen. Solche Suspensionen können gemäß bekannten Verfahren unter Verwendung geeigneter Dispersions- oder Benetzungsmittel und Suspensionsmittel wie z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragant- und Akaziengummi; Dispersions- oder Benetzungsmittel, die natürlich vorkommendes Phosphatid wie z.B. Lecithin, ein Kondensationsprodukt eines Alkylenoxids mit einer Fettsäure, z.B. Polyoxyethylenstearat, ein Kondensationsprodukt von Ethylenoxid mit einem langkettigen aliphatischen Alkohol, z.B. Heptadecaethylenoxycetanol, ein Kondensationsprodukt von Ethylenoxid mit einem Partialester, abgeleitet von einer Fettsäure und einem Hexitol, wie z.B. Polyoxyethylensorbitolmonooleat, oder ein Kondensationsprodukt eines Ethylenoxids mit einem Partialester, abgeleitet von einer Fettsäure und einem Hexitolanhydrid, z.B. Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein können, formuliert werden.

[0107] Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nichttoxischen, parenteral annehmbaren Verdünnungs- oder Lösungsmittel sein. Verdünnungs- und Lösungsmittel, die verwendet werden können, sind beispielsweise Wasser, Ringerlösung und isotonische Natriumchloridlösung. Darüber hinaus werden sterile fixierte Öle herkömmlicherweise als Lösungsmittel oder Suspensionsmedien verwendet. Zu diesem Zweck kann jegliches milde, fette Öl, einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, verwendet werden. Darüber hinaus können Fettsäuren wie Oleinsäure bei der Herstellung injizierbarer Präparate verwendet werden.

[0108] Eine Zusammensetzung der Erfindung kann auch in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung des Arzneimittels verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Vermischen des Arzneimittels mit einem geeigneten, nicht reizenden Arzneimittelträger, der bei gewöhnlichen Temperaturen fest ist, jedoch bei der Rektaltemperatur flüssig wird und daher im Rektum schmilzt und so das Arzneimittel freisetzt, hergestellt werden. Solche Materialien umfassen beispielsweise Kakaobutter und Polyethylenglykol.

[0109] Eine andere Formulierung, die in den Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet wird, setzt transdermale Zufuhrmittel ("Pflaster") ein. Solche transdermalen Pflaster können verwendet werden, um eine kontinuierliche oder diskontinuierliche Infusion der Verbindungen der vorliegenden Erfindung in kontrollierten Mengen bereitzustellen. Die Herstellung und Verwendung transdermalen Pflaster zur Zufuhr von pharmazeutischen Mitteln ist auf dem Gebiet der Erfindung durchwegs bekannt (siehe z.B. das US-Patent Nr. 5.023.252, hierin durch Verweis aufgenommen). Solche Pflaster können zur kontinuierlichen Zufuhr, impulsartigen Zufuhr oder Zufuhr auf Abruf von pharmazeutischen Mitteln konstruiert werden.

[0110] Es kann wünschenswert oder erforderlich sein, die pharmazeutische Zusammensetzung dem Patienten über eine mechanische Zufuhrvorrichtung zu verabreichen. Konstruktion und Verwendung mechanischer Zufuhrvorrichtungen für die Zufuhr pharmazeutischer Mittel sind auf dem Gebiet der Erfindung durchwegs bekannt. Direkte Verfahren zur Verabreichung eines Arzneimittels direkt in das Gehirn beispielsweise umfassen üblicherweise das Anordnen eines Arzneimittelzufuhrkatheters in das Ventrikelsystem des Patienten, um die Blut-Gehirn-Schranke zu umgehen. Ein solches implantierbares Zufuhrsystem, das zum Transport von Mitteln in spezifische anatomische Regionen des Körpers verwendet wird, wird im US-Patent Nr. 5.011.472, das hierin durch Verweis aufgenommen ist, beschrieben.

[0111] Die Zusammensetzungen der Erfindung können, je nach Wunsch oder Bedarf, auch andere herkömmliche, pharmazeutisch annehmbare Verbindungsbestandteile, die üblicherweise als Träger oder Verdünnungsmittel bezeichnet werden, enthalten. Jede beliebige Zusammensetzung dieser Erfindung kann durch den Zusatz eines Antioxidans, wie z.B. Ascorbinsäure, oder durch andere geeignete Konservierungsmittel konserviert werden. Herkömmliche Verfahren zur Herstellung solcher Zusammensetzungen in geeigneten Dosierungsformen können verwendet werden.

[0112] Herkömmlich verwendete pharmazeutische Bestandteile, die in geeigneter Weise verwendet werden können, um die Zusammensetzung für die für sie beabsichtigte Art der Verabreichung zu formulieren, umfassen: Säuerungsmittel, beispielsweise, jedoch nicht ausschließlich, Essigsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Salzsäure, Salpetersäure; und alkalisierende Mittel, beispielsweise, jedoch nicht ausschließlich, Ammoniaklösung, Ammoniumcarbonat, Diethanolamin, Monoethanolamin, Kaliumhydroxid, Natriumborat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Triethanolamin, Trolamin.

[0113] Andere pharmazeutische Bestandteile umfassen beispielsweise, sind jedoch nicht beschränkt auf, Adsorptionsmittel (z.B. pulverige Cellulose und Aktivkohle); Aerosoltreibgase (z.B. Kohlendioxid, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$ und CCIF_3); Luftverdrängungsmittel (z.B. Stickstoff und Argon); pilzbekämpfende Konservierungs-

mittel (z.B. Benzoesäure, Butylparaben, Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben, Natriumbenzoat); antimikrobielle Konservierungsmittel (z.B. Benzalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Benzylalkohol, Cetylpyridiniumchlorid, Chlorbutanol, Phenol, Phenylethylalkohol, Phenylquecksilberdinitrat und Thimerosal); Antioxidanzien (z.B. Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, butyliertes Hydroxyanisol, butyliertes Hydroxytoluol, hypophosphorige Säure, Monothioglycerin, Propylgallat, Natriumascorbat, Natriumbisulfid, Natriumformaldehydsulfoxylat, Natriummetabisulfid); Bindungsmaterialien (z.B. Blockpolymere, natürliche und synthetische Kautschukarten, Polyacrylate, Polyurethane, Silicone und Styrol-Butadien-Copolymere); Puffermittel (z.B. Kaliummetaphosphat, einbasisches Kaliumphosphat, Natriumacetat, wasserfreies Natriumcitrat und Natriumcitratdihydrat); Trägermittel (z.B. Akaziensirup, aromatischer Sirup, aromatisches Elixier, Kirschsirup, Kakaosirup, Orangensirup, Sirup, Maisöl, Mineralöl, Erdnussöl, Sesamöl, bakteriostatische Natriumchloridinjektion und bakteriostatisches Wasser zur Injektion); Chelatbildner (z.B. Edetatdinatrium und Edetinsäure); Farbstoffe (z.B. FD&C Rot Nr. 3, FD&C Rot Nr. 20, FD&C Gelb Nr. 6, FD&C Blau Nr. 2, D&C Grün Nr. 5, D&C Orange Nr. 5, D&C Rot Nr. 8, Karamel und Eisenoxidrot); Klärungsmittel (z.B. Bentonit); Emulgatoren (z.B., jedoch nicht ausschließlich, Akaziengummi, Cetomacrogol, Cetylalkohol, Glycerylmonostearat, Lecithin, Sorbitanmonooleat, Polyethylen-50-Stearat); Verkapselungsmittel (z.B. Gelatine und Celluloseacetaphthalat); Geschmacksmittel (z.B. Anisöl, Zimtöl, Kakao, Menthol, Orangenöl, Pfefferminzöl und Vanillin); Feuchthaltemittel (z.B. Glycerin, Propylenglykol und Sorbit); Schlämmmittel (z.B. Mineralöl und Glycerin); Öle (z.B. Arachisöl, Mineralöl, Olivenöl, Erdnussöl, Sesamöl und Pflanzenöl); Salbengrundstoffe (z.B. Lanolin, hydrophile Salbe, Polyethylenglykolsalbe, Paraffinöl, hydrophiles Paraffinöl, weiße Salbe, gelbe Salbe und Rosenwassersalbe); Penetrations-Enhancer (bei transdermaler Zufuhr) (z.B. Monohydroxy- oder Polyhydroxyalkohole, gesättigte oder ungesättigte fette Alkohole, gesättigte oder ungesättigte Fettsäureester, gesättigte oder ungesättigte Dicarbonsäuren, ätherische Öle, Phosphatidyl-derivate, Cephalin, Terpene, Amide, Ether, Ketone und Harnstoffe); Weichmacher (z.B. Diethylphthalat und Glycerin); Lösungsmittel (z.B. Alkohol, Maisöl, Baumwollsamensöl, Glycerin, Isopropylalkohol, Mineralöl, Oleinsäure, Erdnussöl, gereinigtes Wasser, Wasser zur Injektion, steriles Wasser zur Injektion und steriles Wasser zur Spülung); Versteifungsmittel (z.B. Cetylalkohol, Cetylestereiwachs, mikrokristallines Wachs, Paraffin, Stearylalkohol, weißes Wachs und gelbes Wachs); Grundstoffe für Suppositorien (z.B. Kakaobutter und Polyethylenglykole (Gemische)); Tenside (z.B. Benzalkoniumchlorid, Nonoxynol 10, Oxtoxynol 9, Polysorbat 80, Natriumlaurylsulfat und Sorbitanmonopalmitat); Suspensionsmittel (z.B. Agar, Bentonit, Carboxymethylcellulosenatrium, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Kaolin, Methylcellulose, Tragant und Veegum); Süßstoffe (z.B. Aspartam, Dextrose, Glycerin, Mannit, Propylenglykol, Saccharinnatrium, Sorbit und Saccharose); Tabletten-Antihaftmittel (z.B. Magnesiumstearat und Talk); Tablettenbindemittel (z.B. Akaziengummi, Alginsäure, Carboxymethylcellulosenatrium, komprimierbaren Zucker, Ethylcellulose, Gelatine, flüssige Glucose, Methylcellulose, Povidon und quellbare Stärke); Tabletten- und Kapsel-Verdünnungsmittel (z.B. zweibasisches Calciumphosphat, Kaolin, Lactose, Mannit, mikrokristalline Cellulose, pulverige Cellulose, ausgefälltes Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumphosphat, Sorbit und Stärke); Tabletten-Beschichtungsmittel (z.B. flüssige Glucose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetaphthalat und Schellack); direkte Tabletten-Kompressionsexzipienten (z.B. zweibasisches Calciumphosphat); Tabletten-Auflösungsmittel (z.B. Alginsäure, Carboxymethylcellulosecalcium, mikrokristalline Cellulose, Polacrillin-Kalium, Natriumalginat, Natriumstärkeglykolat und Stärke); Tabletten-Gleitmittel (z.B. kolloidales Siliciumdioxid, Maisstärke und Talk); Tabletten-Schmiermittel (z.B. Calciumstearat, Magnesiumstearat, Mineralöl, Stearinsäure und Zinkstearat); Tabletten/Kapsel-Deckmittel (z.B. Titandioxid); Tabletten-Poliermittel (z.B. Carnubawachs und weißes Wachs); Verdickungsmittel (z.B. Bienenwachs, Cetylalkohol und Paraffin); Tonizitätsmittel (z.B. Dextrose und Natriumchlorid); viskositätserhöhende Mittel (z.B. Alginsäure, Bentonit, Carboxymethylcellulosenatrium, Methylcellulose, Povidon, Natriumalginat und Tragant); und Benetzungsmittel (z.B. Heptadecaethylenoxycetanol, Lecithine, Polyethylensorbitmonooleat, Polyoxyethylensorbitmonooleat und Polyoxyethylenstearat).

[0114] Die mittels der hierin beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindungen können als einzelnes pharmazeutisches Mittel oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutischen Mitteln verabreicht werden, sofern die Kombination keine inakzeptablen negativen Wirkungen verursacht. Die Verbindungen dieser Erfindung können beispielsweise mit bekannten Anti-Adipositas-Mitteln oder mit bekannten Anti-Diabetes-Mitteln oder mit Mitteln, die bei anderen Indikationen verabreicht werden, sowie mit Beimischungen und Kombinationen davon kombiniert werden.

[0115] Die mittels der hierin beschriebenen Verfahren identifizierten Verbindungen können auch in freier Baufenform oder in Zusammensetzungen, in der Forschung und im Bereich der Diagnostik oder als analytische Bezugsstandards und dergleichen verwendet werden. Daher umfasst die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen, die einen inerten Träger und eine wirksame Menge einer Verbindung, die mittels der hierin beschriebenen Verfahren identifiziert wurde, oder eines Salzes oder Esters davon umfassen. Ein inerter Träger

ist jedes beliebige Material, das nicht mit der zu tragenden Verbindung wechselwirkt und das der zu tragenden Verbindung als Trägermaterial, Transportmittel, Masse, nachweisbares Material und dergleichen dient. Eine wirksame Menge der Verbindung ist jene Menge, die im bestimmten durchzuführenden Verfahren ein Resultat erzielt oder einen Einfluss darauf ausübt.

[0116] Formulierungen, die zur subkutanen, intravenösen, intramuskulären und derartigen Verabreichung geeignet sind; geeignete pharmazeutische Träger; und Verfahren zur Formulierung und Verabreichung können durch jedes beliebige der auf dem Gebiet der Erfindung bekannten Verfahren hergestellt werden (siehe z.B. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20. Auflage (2000)).

[0117] Die folgenden Beispiele werden bereitgestellt, um die hierin beschriebene Erfindung zu veranschaulichen, sollten jedoch in keiner Weise als Einschränkung des Schutzzumfangs der Erfindung verstanden werden.

Kapselformulierung

[0118] Eine Kapselformel wird hergestellt aus:

Verbindung dieser Erfindung	40 mg
Stärke	109 mg
Magnesiumstearat	1 mg

[0119] Die Komponenten werden gemischt, durch ein geeignetes Maschensieb gesiebt und in harte Gelatinekapseln gefüllt.

Tablettenformulierung

[0120] Eine Tablette wird hergestellt aus:

Verbindung dieser Erfindung	25 mg
Mikrokristalline Cellulose	200 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	10 mg
Stearinsäure	5,0 mg

[0121] Die Bestandteile werden vermischt und in Tablettenform gepresst. Geeignete wässrige und nicht-wässrige Beschichtungen werden aufgetragen, um den Wohlgeschmack zu erhöhen, die Erscheinungsform und Stabilität zu verbessern oder die Adsorption zu verzögern.

Sterile IV-Lösung

[0122] Eine 5-mg/ml-Lösung der erwünschten Verbindung dieser Erfindung wird unter Verwendung von sterilem injizierbarem Wasser hergestellt, und der pH wird, sofern erforderlich, eingestellt. Die Lösung wird zur Verabreichung auf 1-2 mg/ml mit steriler 5%iger Dextrose verdünnt und als eine IV-Infusion innerhalb von 60 Minuten verabreicht.

Intramuskuläre Suspension

[0123] Die folgende intramuskuläre Suspension wird hergestellt aus:

Verbindung dieser Erfindung	50 mg/ml
Natriumcarboxymethylcellulose	5 mg/ml
TWEEN 80	4 mg/ml
Natriumchlorid	9 mg/ml
Benzylalkohol	9 mg/ml

[0124] Die Suspension wird intramuskulär verabreicht.

Hartschalenkapseln

[0125] Zahlreiche Einheitskapseln werden durch Auffüllen von zweiteiligen harten Standard-Galantinkapseln jeweils mit 100 mg pulvrigem Wirkstoff, 150 mg Lactose, 50 mg Cellulose und 6 mg Magnesiumstearat hergestellt.

Weiche Gelatinekapseln

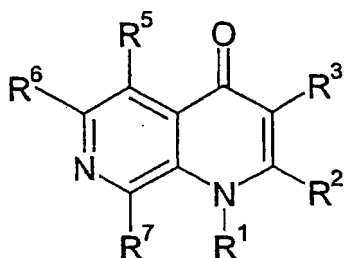
[0126] Ein Gemisch aus Wirkstoff in einem verdaulichen Öl wie z.B. Sojabohnenöl, Baumwollsaamenöl oder Olivenöl wird hergestellt und mittels einer Verdrängungspumpe in geschmolzene Gelatine injiziert, um weiche Gelatinekapseln zu bilden, die 100 mg Wirkstoff enthalten. Die Kapseln werden gewaschen und getrocknet. Der Wirkstoff kann in einem Gemisch aus Polyethylenglykol, Glycerin und Sorbit aufgelöst werden, um eine mit Wasser mischbare Arzneimischung herzustellen.

Tabletten/Kapseln mit unmittelbarer Freisetzung

[0127] Dies sind feste orale Dosierungsformen, die mittels herkömmlicher und neuer Verfahren hergestellt werden. Diese Einheiten werden oral ohne Wasser zur unmittelbaren Auflösung und Zufuhr der Medikation eingenommen. Der Wirkstoff wird in eine Flüssigkeit gemischt, die Bestandteile wie Zucker, Gelatine, Pektin und Süßstoffe enthält. Diese Flüssigkeiten werden durch Gefrier Trocknen und Feststoffextraktionsverfahren zu festen Tabletten oder Kapseln verfestigt. Die Arzneimittelverbindungen können mit viskoelastischen und thermoelastischen Zuckern und Polymeren oder schäumenden Komponenten komprimiert werden, um poröse Matrizen auszubilden, die zur unmittelbaren Freisetzung ohne erforderliche Wasserzufuhr gedacht sind.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



(I)

worin

R^1 ein Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, worin das Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann,

oder

R^1 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^2 $-NR^{2-1}R^{2-2}$ oder $-SR^{2-3}$ ist;

R^{2-1} ein Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, worin das Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann,

oder

R^{2-1} aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{2-2} aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^{2-1} und R^{2-2} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Heterocycloalkyl mit 3-5 Koh-

R^7 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, $-OR^{7-1}$ und $-NR^{7-2}R^{7-3}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^7 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, Heterocycloalkyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{7-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{7-2} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{7-3} aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist; und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1,

worin

R^1 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^2 $-NR^{2-1}R^{2-2}$ ist;

R^{2-1} ein Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen ist, worin das Alkyl gegebenenfalls mit Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, oder Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann,

oder

R^{2-1} aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{2-2} aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^{2-1} und R^{2-2} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Heterocycloalkyl bilden, worin das Heterocycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^3 aus der aus Wasserstoff, Halogen und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^5 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, $-OR^{5-1}$ und $-NR^{5-2}R^{5-3}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^5 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, Heterocycloalkyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl, Heterocycloalkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{5-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit

3-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^{5-2} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^{5-3} aus der aus Wasserstoff und Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^6 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und $-OR^{6-1}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^{6-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^7 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und $-OR^{7-1}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

R^{7-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3-6 Kohlenstoffatomen, Phenyl und Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl und Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Verbindung nach Anspruch 1,

worin

R^1 aus der aus Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

$R^2 -NR^{2-1}R^{2-2}$ ist;

R^{2-1} aus der aus Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{2-2} Wasserstoff ist;

R^3 Wasserstoff ist;

R^5 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und $-OR^{5-1}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^5 aus der aus Morpholino, Piperazino, Piperidino, Pyrrolidino, Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Morpholino, Piperazino, Piperidino, Pyrrolidino, Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{5-1} aus der aus Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^6 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^7 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen und Halogenalkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin

R^1 Phenyl ist, worin das Phenyl gegebenenfalls mit bis zu 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Methoxy und Ethoxy bestehenden

Gruppe, substituiert ist;

R^2 - $NR^{2-1}R^{2-2}$ ist;

R^{2-1} Phenyl ist, worin das Phenyl gegebenenfalls mit bis zu 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Fluor, Chlor, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Ethoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist;

R^{2-2} Wasserstoff ist;

R^3 Wasserstoff ist;

R^5 aus der aus Wasserstoff, Nitro, Nitril, Halogen, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl und $-OR^{5-1}$ bestehenden Gruppe ausgewählt ist,

oder

R^5 aus der aus Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl gegebenenfalls mit 1 bis 2 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Fluor, Chlor, Hydroxy, Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Methoxy und Ethoxy bestehenden Gruppe, substituiert sein kann;

R^{5-1} aus der aus Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Trifluormethyl, Trifluorethyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl bestehenden Gruppe ausgewählt ist;

R^6 aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt ist;

R^7 aus Wasserstoff und Methyl ausgewählt ist;

und ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin

R^1 aus der aus Phenyl, Heteroaryl mit 3-5 Kohlenstoffatomen und 1-2 Heteroatomen, ausgewählt aus N, O und S, und Cycloalkyl mit 3-8 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe ausgewählt ist, worin das Phenyl, Heteroaryl und Cycloalkyl gegebenenfalls mit bis zu 3 Substituenten, ausgewählt aus der aus Nitro, Nitril, Halogen, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Halogenalkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy und Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen bestehenden Gruppe, substituiert sein kann; und

R^2 - $NR^{2-1}R^{2-2}$ oder $-SR^{2-3}$ ist, worin R^{2-1} , R^{2-2} und R^{2-3} wie in Anspruch 1 definiert sind.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger und einem oder mehreren pharmazeutischen Mitteln.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7, worin das pharmazeutische Mittel aus der aus PPAR-Agonisten, Sulfonylharnstoffwirkstoffen, Nicht-Sulfonylharnstoff-Sekretagoga, α -Glucosidase-Inhibitoren, Insulin-Sensibilisatoren, Insulin-Sekretagoga, die hepatische Glucoseerzeugung reduzierenden Verbindungen, Insulin, Anti-Adipositas-Mitteln, HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Nicotinsäure, Gallensäure-Maskierungsmittel, Fibratsäurederivaten und blutdrucksenkenden Mitteln bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

9. Zusammensetzung, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in Kombination mit einem inerten Träger.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes.

11. Verwendung nach Anspruch 10, worin der Diabetes aus der aus Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, MODY (sich während der Pubertät manifestierender Diabetes), latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen und Schwangerschaftsdiabetes bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

12. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Syndrom X.

13. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von mit Diabetes assoziierten Leiden.

14. Verwendung nach Anspruch 13, worin die mit Diabetes assoziierten Leiden aus der aus Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gestörter Glucosetoleranz, abnormer Nüchtern glucose, Dyslipidämie, Hypertriglyzeridämie und Insulinresistenz bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

15. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutischen Mitteln zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes.

16. Verwendung nach Anspruch 15, worin das pharmazeutische Mittel aus der aus PPAR-Agonisten, Sulfonylharnstoffwirkstoffen, Nicht-Sulfonylharnstoff-Sekretagoga, α -Glucosidase-Inhibitoren, Insulin-Sensibilisatoren, Insulin-Sekretagoga, die hepatische Glucoseerzeugung reduzierenden Verbindungen, Insulin und Anti-Adipositas-Mitteln bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

17. Verwendung nach Anspruch 16, worin der Diabetes aus der aus Typ-1-Diabetes, Typ-2-Diabetes, MODY, latentem Autoimmundiabetes bei Erwachsenen und Schwangerschaftsdiabetes bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

18. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutischen Mitteln zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Syndrom X.

19. Verwendung nach Anspruch 18, worin das pharmazeutische Mittel aus der aus PPAR-Agonisten, Sulfonylharnstoffwirkstoffen, Nicht-Sulfonylharnstoff-Sekretagoga, α -Glucosidase-Inhibitoren, Insulin-Sensibilisatoren, Insulin-Sekretagoga, die hepatische Glucoseerzeugung reduzierenden Verbindungen, Insulin und Anti-Adipositas-Mitteln bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

20. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutischen Mitteln zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von mit Diabetes assoziierten Leiden.

21. Verwendung nach Anspruch 20, worin das pharmazeutische Mittel aus der aus PPAR-Agonisten, Sulfonylharnstoffwirkstoffen, Nicht-Sulfonylharnstoff-Sekretagoga, α -Glucosidase-Inhibitoren, Insulin-Sensibilisatoren, Insulin-Sekretagoga, ^{die} hepatische Glucoseerzeugung reduzierenden Verbindungen, Insulin und Anti-Adipositas-Mitteln bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

22. Verwendung nach Anspruch 21, worin das mit Diabetes assoziierte Leiden aus der aus Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gestörter Glucosetoleranz, abnormer Nüchtern glucose, Dyslipidämie, Hypertriglyzeridämie und Insulinresistenz bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

23. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln, ausgewählt aus der aus HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Nicotinsäure, Gallensäure-Maskierungsmittel, Fibrat-säurederivaten und blutdrucksenkenden Mitteln bestehenden Gruppe, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes, Syndrom X oder mit Diabetes assoziierten Leiden.

24. Verwendung nach Anspruch 23, worin das mit Diabetes assoziierte Leiden aus der aus Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, gestörter Glucosetoleranz, abnormer Nüchtern glucose, Dyslipidämie, Hypertriglyzeridämie und Insulinresistenz bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

25. Verwendung nach einem der Ansprüche 15 bis 24, worin die Verbindung nach Anspruch 1 und das eine oder die mehreren pharmazeutischen Mittel in Form einer einzelnen pharmazeutischen Dosierungsformulierung verabreicht werden.

26. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von sekundären Ursachen von Diabetes.

27. Verwendung nach Anspruch 26, worin die sekundäre Ursache aus der aus Glucocorticoidüberschuss, Wachstumshormonüberschuss, Phäochromozytom und Wirkstoff-induziertem Diabetes bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

28. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutischen Mitteln zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von sekundären Ursachen von Diabetes.

29. Verwendung nach Anspruch 28, worin das pharmazeutische Mittel aus der aus PPAR-Agonisten, Sulfonylharnstoffwirkstoffen, Nicht-Sulfonylharnstoff-Sekretagoga, α -Glucosidase-Inhibitoren, Insulin-Sensibilisatoren, Insulin-Sekretagoga, die hepatische Glucoseerzeugung reduzierenden Verbindungen, Insulin und Anti-Adipositas-Mitteln bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

30. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Steigerung der Empfindlichkeit von Pankreas- β -Zellen auf ein Insulin-Sekretagogum.

31. Verwendung nach Anspruch 30, worin das Insulin-Sekretagogum aus der aus GLP-1, GIP, PAC/VPAC-Rezeptoragonisten, Sekretin, Nateglinid, Meglitinid, Repaglinid, Glibenclamid, Glimepirid, Chlorpropamid und Glipizid bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

32. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.

33. Medikament, das zumindest eine Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren, pharmazeutisch sicheren Träger oder Exzipienten enthält.

34. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes.

35. Medikament nach Anspruch 34 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Diabetes.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen