



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 19 002 T2 2004.07.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 998 464 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 19 002.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR98/01540**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 939 674.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/003839**

(86) PCT-Anmeldetag: **15.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **28.01.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.05.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 241/12**
A61K 31/495

(30) Unionspriorität:

9709056 **17.07.1997** **FR**

9709206 **21.07.1997** **FR**

(73) Patentinhaber:

Aventis Pharma S.A., Antony Cedex, FR

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**BASHIARDES, Georges, F-94320 Thiais, FR;
CARRY, Jean-Christophe, F-92190 Meudon, FR;
EVERS, Michel, F-94510 La Queue en Brie, FR;
FILOCHE, Bruno, F-94000 Creteil, FR; MIGNANI,
Serge, F-92290 Châtenay-Malabry, FR**

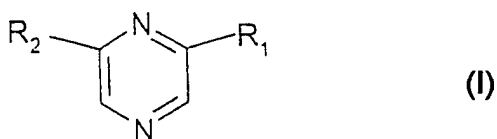
(54) Bezeichnung: **POLYHYDROXYALKYLPYRAZINE DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTEN-
DE ARZNEIMITTELN**

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 die Medikamente, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der Formel:



oder eins ihrer Stereoisomere oder ihre Salze mit einer mineralischen oder organischen Säure enthalten, die neuen Verbindungen der Formel (I) und ihre Herstellung.

[0002] In der Formel (I)

stellt entweder R_1 eine Kette $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ dar und stellt R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ dar,

oder stellt R_1 eine Kette $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ dar und stellt R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ dar,

oder stellt R_1 eine Kette $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ dar und stellt R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ dar,

oder stellt R_1 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ dar und stellt R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ dar,

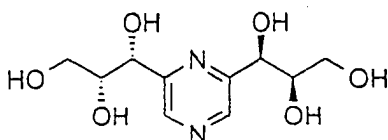
oder sind R_1 und R_2 gleich und stellt jedes eine Kette $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ dar, worin n gleich 1, 2, 3 oder 4 ist,

stellt Ra einen Alkoxyrest (1-6C in gerader oder verzweigter Kette) oder ein Fluoratom dar,

stellt Rb einen Carboxyrest, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ oder $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ dar.

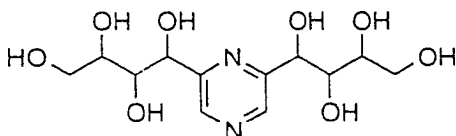
[0003] Die Verbindungen der Formel (I), die mehrere asymmetrische Kohlenstoffe umfassen, weisen stereoisomere Formen auf. Diese verschiedenen Stereoisomere sind Teil der Erfindung.

[0004] Die Verbindung der Formel:



ist in Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi 37(2), 154 (1990), Agric. Biol. Chem. 44(5), 1189 (1980), Carbohydr. Res. 67(2), 549 (1978) beschrieben.

[0005] Die Verbindung der Formel:



ist in Dev. Food Sci. 13,85 (1986) beschrieben.

[0006] Keinerlei pharmakologische Wirksamkeit wird für diese Derivate beschrieben.

[0007] Die anderen Verbindungen der Formel (I) sind neu und sind als solche Teil der vorliegenden Erfindung.

[0008] Die bevorzugten Medikamente sind diejenigen, die als Wirkstoff wenigstens eine der folgenden Verbindungen enthalten:

- 4-[6-(2,3,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-methoxy-butan-1,2,3-triol,
- 4-[6-(2,3,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-fluor-butan-1,2,3-triol,
- 1-[6-(2-Fluor-3,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2-fluor-butan-1,3,4-triol,
- 1-[6-(2,3-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1,2,3-triol,
- 4-[6-(2,3-Dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2,3,4-trihydroxy-butansäure,
- 4-[6-(2,3-Dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2,3,4-trihydroxy-butanamid,
- 4-[6-(2,3,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2,3-triol,
- 1-[6-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-ethan-1,2-diol,
- 1-[6-(1,2,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propan-1,2,3-triol,
- 1-[6-(1,2,3,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2,3,4-tetraol,
- 1-[6-(1,2,3,4,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1,2,3,4,5-pentaol,

ihre Stereoisomere und ihre Salze mit einer pharmazeutisch annehmbaren mineralischen oder organischen Säure.

[0009] Die besonders bevorzugten Medikamente sind diejenigen, die eine Verbindung enthalten, die ausge-

wählt ist unter den folgenden Verbindungen:

- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3R triol,
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-fluor-butan-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S-Fluor-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluor-butan-1-6CR,3R,4-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-fluor-butan-1,2R,3R triol,
- 1-[6-(2S,3R-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1-6CR,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1-6CR,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R trihydroxybutansäure,
- 4-[6-(2R,3S-Dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butansäure,
- 4-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxybutanamid,
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(1R,2-Dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-ethan-1R,2-diol,
- 1-[6-(1S,2-Dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-ethan-1S,2-diol,
- 1-[6-(1R,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propan-1R,2S,3-triol,
- 1-[6-(1S,2R,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propan-1S,2R,3-triol,
- 1-[6-(1S,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propan-1S,2S,3-triol,
- 1-[6-(1R,2R,3R,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(1R,2R,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(1R,2S,3R,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2S,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(1R,2S,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2S,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(1S,2R,3R,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(1S,2R,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2R,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(1S,2S,3R,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2S,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(1S,2S,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2S,3S,4-tetraol,
- 1-[6-(1R,2R,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2R,3R,4S,5-pentaol,
- 1-[6-(1R,2S,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2S,3S,4R,5-pentaol,
- 1-[6-(1R,2S,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2S,3R,4S,5-pentaol,
- 1-[6-(1R,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2R,3R,4R,5-pentaol,
- 1-[6-(1R,2S,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2S,3R,4R,5-pentaol,
- 1-[6-(1S,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1S,2R,3R,4R,5-pentaol,
- 1-[6-(1S,2R,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1S,2R,3S,4R,5-pentaol

und ihren Salzen mit einer pharmazeutisch annehmbaren mineralischen oder organischen Säure.

[0010] Die noch stärker bevorzugten Medikamente sind diejenigen, die eine Verbindung enthalten, die ausgewählt ist unter den folgenden Verbindungen:

- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3R triol,
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-fluor-butan-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S-Fluor-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluor-butan-1R,3R,4-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-fluor-butan-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S,3R-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1R,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1R,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R trihydroxy-butansäure,
- 4-[6-(2R,3S-Dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butansäure,
- 4-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxybutanamid,
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3R-triol

und ihren Salzen mit einer mineralischen oder organischen Säure.

[0011] Die Verbindungen der Formel (I) können durch Einwirkung von Ammoniumformiat auf ein oder zwei Derivate der Formel:

OHC-CHOH-Rc

(II)

worin R_c eine Kette -CH(R_a)-CHOH-CHOH-CH₂OH, -CHOH-CHF-CHOH-CH₂OH, -CHOH-CHOH-CHOH-R_b, -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH oder -(CHOH)_n-CH₂OH darstellt, worin n gleich 1, 2, 3 oder 4 ist, R_a einen Alkoxyrest (1–6C in gerader oder verzweigter Kette) oder ein Fluoratom darstellt und R_b einen Carboxyrest, -CO-NH₂ oder -CH₂-NH₂ darstellt, oder eins seiner Stereoisomere hergestellt werden.

[0012] Diese Reaktion erfolgt im Allgemeinen in wässrigem Medium bei einer Temperatur zwischen 20°C und 100°C.

[0013] Die Derivate der Formel (II) und ihre Stereoisomere werden im Handel angeboten oder können erhalten werden aus:

a) im Handel erhältlichen Aldosen:

– durch Epimerisierungsreaktionen unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren, die in Adv. Carbohydr. Chem., 13,63, (1958) beschrieben sind, insbesondere in basischem Medium mittels einer verdünnten wässrigen Natriumhydroxidlösung (0,03 bis 0,05%) bei einer Temperatur zwischen 20 und 40°C,

– durch Kettenverlängerungsreaktionen unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren, die in «The Carbohydrates», Herausgeber: W. Pigman und D. Horton, Academic Press, New-York, Band IA, 133 (1972) beschrieben sind, und insbesondere unter Bildung des Cyanhydrins der Ausgangsaldose (beispielsweise durch Einwirkung von Natriumcyanid in wässriger Lösung bei einer Temperatur zwischen 10 und 30°C und in Gegenwart von Natronlauge bei einem pH nahe 9), dann Hydrolyse der so gebildeten Nitrilfunktion zu entsprechender Säure unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren, die in Organic Synthesis Band I Seite 436 und Band III Seite 85 beschrieben sind (beispielsweise mit Hilfe von Salzsäure oder konzentrierter Schwefelsäure in wässriger Lösung bei einer Temperatur zwischen 20 °C und der Rückflusstemperatur des Reaktionsmediums), dann Reduktion der Carbonsäurefunktion zu entsprechendem Aldehyd unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren, die in J. Am. Chem. Soc. 71, 122 (1949) beschrieben sind, insbesondere mit Hilfe eines Borhydrids eines Alkalimetalls (beispielsweise Natriumborhydrid) in wässriger Lösung bei einer Temperatur zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Reaktionsmediums,

– durch Kettenverkürzungsreaktionen unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren, die in «The Carbohydrates», Herausgeber: W. Pigman und D. Horton, Academic Press, New-York, Band IB, 1980, Seite 929 oder Chem. Ber., 83, 559 (1950) beschrieben sind, und insbesondere unter Umwandlung der Aldehydfunktion der Aldose in entsprechendes Hydroxylamin unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren, die in Organic Synthesis Band II Seite 314 beschrieben sind, (beispielsweise mit Hilfe von Hydroxylamin Hydrochlorid in wässriger Lösung und in Gegenwart einer Base, wie Natriumcarbonat, bei einer Temperatur zwischen 20 und 50°C), dann Einwirkung von 3,4-Dinitrofluorbenzen in Gegenwart von Kohlendioxid und einer Base, wie Natriumhydrogencarbonat, in wässriger Lösung und eines aliphatischen Alkohols (beispielsweise Isopropylalkohol) bei einer Temperatur zwischen 50 und 80°C,

b) entsprechenden Allylalkoholen unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren, die in Science, 220, 949 (1983) beschrieben sind, und insbesondere mit Hilfe von tert.-Butylhydroperoxid in Gegenwart eines Titan(IV)-Komplexes, wie der Titan(IV)-isopropylat Komplex, und optisch reinem Dialkyltartrat (beispielsweise Diethyltartrat), gefolgt von der aufeinander folgenden Einwirkung von Natriumthiophenolat, para-Chlorperbenzoesäure in Essigsäureanhydrid und Düsopropylaluminiumhydrid.

[0014] Die Derivate der Formel (II) können auch unter Anwendung oder Anpassung der Verfahren erhalten werden, die in J. Am. Chem. Soc., 113(21), 8137 (1991), Chem. Pharm. Bull., 35(7), 2894 (1987), Carbohydr. Res., 154, 127 (1986), Sen Gakkaihi, 35(12), 525 (1979), Chem. Ber., 101(7), 2294 (1968), J. Carbohydr. Chem, 3(2) 219 (1984) und Tetrahedron, 40(12) 2233 (1984) und den Patenten WO 9310137 und WO 89-US51089029 beschrieben sind.

[0015] Die verschiedenen Stereoisomere der Verbindungen der Formel (I) werden aus den entsprechenden Stereoisomeren der Zwischenverbindungen (II) erhalten. Unter diesen Stereoisomeren verwendet man vorzugsweise 3-Methoxy-D-glucopyranose, 3-Fluor-3-deoxy-D-glucose, 4-Fluor-4-deoxy-D-glucose, 6-Amino-6-deoxy-D-glucose, D-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, D-Glucuronamid und 3-Deoxy-D-glucose.

[0016] Es versteht sich für den Fachmann, dass es für die Durchführung der zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren notwendig sein kann, Schutzgruppen der Amino-, Hydroxy- und Carboxyfunktionen einzuführen, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Diese Gruppen sind diejenigen, die es ermöglichen, entfernt zu werden, ohne den Rest des Moleküls anzutasten. Als Beispiele für Schutzgruppen der Aminofunktion kann man die tert.-Butyl- oder Methylcarbamate anführen, die mittels Iodtrimethylsilan regeneriert werden können. Als Beispiele für Schutzgruppen der Hydroxyfunktion kann man die Trialkylsilyle (beispielsweise Triethylsilyl), Benzyl anführen. Als Schutzgruppen der Carboxyfunktionen kann man die Ester (beispielsweise Methoxymethylester, Tetrahydropyranylester, Benzylester), die Oxazole und die 2-Alkyl-1,3-oxazoline anführen. Weitere bei diesen Verfahren verwendbare Schutzgruppen sind auch von W. GREENE et coll., Protective Groups in Organic Synthesis, zweite Auflage, 1991, John Wiley & Sons, und P. J. KOCIENSKI, Protecting groups, Herausgeber Thieme Verlag (1994) beschrieben.

[0017] Die Reaktionsgemische, die durch die verschiedenen zuvor beschriebenen Verfahren erhalten wer-

den, werden gemäß herkömmlichen physikalischen Verfahren (beispielsweise Verdampfung, Extraktion, Destillation, Chromatographie, Kristallisation) oder chemischen Verfahren (beispielsweise Bildung von Salzen) behandelt.

[0018] Die Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls in Additionssalze mit einer mineralischen oder organischen Säure durch Einwirkung einer solchen Säure in einem organischen Lösungsmittel, wie ein Alkohol, ein Keton, ein Ether oder ein chloriertes Lösungsmittel, umgewandelt werden.

[0019] Diese Salze sind ebenfalls Teil der Erfindung.

[0020] Als Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze können die Additionssalze mit den mineralischen oder organischen Säuren, wie Acetat, Propionat, Succinat, Benzoat, Fumarat, Maleat, Oxalat, Methansulfonat, Isethionat, Theophyllinacetat, Salicylat, Methylen-bis- β -oxynaphthoat, Hydrochlorid, Sulfat, Nitrat und Phosphat, angeführt werden.

[0021] Die bevorzugten Verbindungen der Formel (I) sind diejenigen, die zuvor als Wirkstoff der bevorzugten Medikamente angeführt wurden, mit Ausnahme der bekannten Produkte.

[0022] Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung:

BEISPIEL 1

[0023] Zu einer Lösung von 2 g 3-Methoxy-D-glucopyranose in 3,4 cm³ destilliertem Wasser fügt man 3,2 g Ammoniumformiat hinzu. Das Reaktionsgemisch wird 2 h lang unter Rühren zum Rückfluss auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf eine Temperatur von etwa 25°C wird das Gemisch mit 25 cm³ Ethylacetat verdünnt und dekantiert. Die wässrige Phase wird mit 25 cm³ Ethylacetat gewaschen, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 70°C konzentriert. Der Rückstand wird in 100 cm³ absolutem Ethanol wiederaufgenommen, dann 24 h lang gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wird über eine Glasfritte filtriert, mehrere Male mit absolutem Ethanol gewaschen und das Filtrat wird unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 45°C konzentriert (einmal wiederholter Vorgang). Das verbleibende Öl wird über eine Säule mit 160 g Kieselgel (0,02–0,05 mm), die mit einem Gemisch Wasser/Ethanol 1–6C: 199 in Volumen bei Atmosphärendruck eluiert wird und wobei man 10 cm³-Fraktionen gewinnt, chromatographiert. Die Fraktionen, die das erwartete Produkt enthalten, werden vereinigt und unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 55°C konzentriert. Man erhält so das 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-methoxy-butan-1,2R,3S-triol [¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ in ppm): 2,73 und 3,09 (2dd, J = 14 und 9,5 Hz beziehungsweise J = 14 und 3 Hz, jeweils 1H: CH₂ 6 α); 3,34 (s, 3H: OCH₃ in 2 α); von 3,30 bis 3,55 und von 3,55 bis 3,70 (2 mts: die 7H, die entsprechen: CH 2 β -CH 2 γ -CH₂O 2 δ -CH 6 γ und CH₂O 6 δ); 3,79 (mt, 1H: CH 6 β); von 4,00 bis 5,00 (mehrere mfs verbreitert: OH); 4,61 (s breit, 1H: CH 2 α); 8,39 (s, 1H: =CH in 5); 8,42 (s, 1H: =CH in 3)].

BEISPIEL 2

[0024] Zu einer Lösung von 10 g L-Gulose in 28 cm³ destilliertem Wasser fügt man 21g Ammoniumformiat hinzu. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten lang unter Rühren zum Rückfluss auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf eine Temperatur von etwa 25°C wird das Gemisch unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 50°C konzentriert. Der Rückstand wird 5 Mal in Ethanol wieder aufgenommen, dann unter den gleichen Bedingungen wieder konzentriert und schließlich in Ethanol wieder aufgenommen und 3 h lang gerührt. Der so erhaltene Niederschlag wird über eine Glasfritte filtriert, mit Diethylether gewaschen und abgenutscht. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 50°C konzentriert. Der Rückstand wird über eine Säule mit 800 g Kieselgel (0,02–0,05 mm), die mit einem Gemisch Wasser/Ethanol 1 : 19 in Volumen bei Atmosphärendruck eluiert wird und wobei man 30 cm³-Fraktionen gewinnt, chromatographiert. Die Fraktionen, die das erwartete Produkt enthalten, werden vereinigt und unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 40°C konzentriert. Das erhaltene Produkt wird in einem Gemisch Wasser/Ethanol umkristallisiert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 25°C getrocknet. Man isoliert so das 1-[6-(1R,2S,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2S,3S,4-tetraol. Die Verbindungen der Formel (I) weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf. Sie sind blutuckersenkend.

[0025] Die blutuckersenkende Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) wurde an der hyperglykämischen Reaktion auf orale Verabreichung von Glucose bei der Maus mit normalem Blutuckerspiegel gemäß dem folgenden Protokoll bestimmt:

[0026] Swiss-Albinomäuse, die zwischen 22 und 26 g wiegen, werden 2 Stunden lang nüchtern gelassen. Am Ende dieses Zeitraums wird der Blutuckerspiegel gemessen und sofort danach wird eine Glucosedosis (2 g/kg) oral verabreicht. Dreißig Minuten später wird der Blutuckerspiegel noch einmal gemessen. Die Mäuse, die mit einem erhöhten Blutuckerspiegel von höher als 170 mg/dl reagieren, werden ausgewählt und für den Nachweis der blutuckersenkenden Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet.

[0027] Die so ausgewählten Mäuse werden in Gruppen von wenigstens 10 Tieren aufgeteilt. Unterschiedliche Gruppen erhalten eine Lösung von 3 bis 50 mg/kg des zu untersuchenden Produkts in einem Träger, wie Wasser oder ein Gemisch von Methylcellulose/Tween und Wasser, oder des Trägers einmal pro Tag durch eine Magensonde. Die Behandlung dauert 4 Tage. Am 4. Tag nach der letzten Behandlung erhalten die Tiere eine Glucosedosis (2 g/kg) und der Blutzuckerspiegel wird 20 bis 40 Minuten später gemessen. Der Prozentsatz an Hemmung der hyperglykämischen Reaktion auf die Glucoseverabreichung wird in Bezug auf die Reaktion berechnet, die bei der mit dem Träger behandelten Gruppe gemessen wird.

[0028] Bei diesem Versuch weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen einen Prozentsatz an Hemmung des Blutzuckerspiegels höher oder gleich 10% auf.

[0029] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß der Erfindung weisen eine geringe Toxizität auf. Ihre DL50 ist höher als 2000 mg/kg auf oralem Weg bei der Maus.

[0030] In der Humantherapie sind diese Produkte geeignet bei der Vorbeugung und der Behandlung des Diabetes und insbesondere des Typ-11-Diabetes (NID Diabetes), des Diabetes des Übergewichtigen, des im 5. Lebensjahrzehnt auftretenden Diabetes, des metaplethorischen Diabetes, des Altersdiabetes und des leichten Diabetes. Sie können als Ergänzung der Insulintherapie beim insulinabhängigen Diabetes, wo sie es ermöglichen, die Insulindosis schrittweise zu verringern, beim instabilen Diabetes, beim insulinresistenten Diabetes, als Ergänzung der blutzuckersenkenden Sulfamide, wenn diese keine ausreichende Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken, verwendet werden. Diese Produkte können auch bei den Komplikationen des Diabetes verwendet werden, wie die Hyperlipidämien, die Störungen des Fettstoffwechsels, die Dyslipidämien, das Übergewicht. Sie sind auch geeignet bei der Vorbeugung und der Behandlung der arteriosklerotischen Schädigungen und ihrer Komplikationen (Erkrankungen der Herzkranzgefäße, Myokardinfarkt, Herzmuskelerkrankungen, Entwicklung dieser drei Komplikationen zur linksseitigen Herzkammerinsuffizienz, verschiedene Arterienerkrankungen, Arterienentzündungen der unteren Gliedmaßen mit Hinken und Entwicklung zu Geschwüren und Wundbrand, zerebrale vaskuläre Insuffizienz und ihre Komplikationen, sexuelle Impotenz vaskulären Ursprungs), der diabetischen Retinopathie und aller ihrer Erscheinungen (Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit, Kapillarweiterung und -thrombose, Mikroaneurysmen, arteriovenöser Shunt, Venenerweiterung, punktförmige und Makula-Blutungen, Exsudate, Makulaödeme, Erscheinungen der proliferativen Retinopathie: Gefäßneubildung, Narben von proliferativer Netzhautentzündung, Blutungen des Glaskörpers, Ablösung der Netzhaut), des diabetischen Katarakts, der diabetischen Neuropathie in ihren verschiedenen Formen (periphere Polyneuropathien und ihre Erscheinungen, wie Empfindungsstörungen, Überempfindlichkeit und Schmerzen, Mononeuropathien, Radikulopathien, autonome Neuropathien, diabetische Muskelatrophien), der Erscheinungen des diabetischen Fußes (Geschwüre der unteren Gliedmaßen und des Fußes), der diabetischen Nierenerkrankung in ihren beiden Formen, diffus und nodulär, Atheromatose (Erhöhung der HDL-Lipoproteine, die die Entfernung des Cholesterins aus den atheromatösen Plaques begünstigt, Absenken der LDL-Lipoproteine, Absenken des Verhältnisses LDL/HDL, Hemmung der Oxidation der LDL, Verringerung des Haftvermögens der Blutplättchen), Hyperlipidämien und Dyslipidämien (hoher Cholesterinspiegel, hoher Triglyceridspiegel, Normalisierung des Gehalts an Fettsäuren, Normalisierung des Harnsäuregehalts, Normalisierung der Apoproteine A und B), des Katarakts, des arteriellen Bluthochdrucks und seiner Folgen.

[0031] Die erfindungsgemäßen Medikamente bestehen aus einer erfindungsgemäßen Verbindung oder einer Kombination dieser Produkte in reinem Zustand oder in Form einer Zusammensetzung, worin sie mit jedem anderen pharmazeutisch kompatiblen Produkt, das inert oder physiologisch wirksam sein kann, kombiniert ist. Die erfindungsgemäßen Medikamente können oral, parenteral, rektal oder topisch angewandt werden.

[0032] Als feste Zusammensetzungen für die orale Verabreichung können Tabletten, Pillen, Pulver (Gelatinekapseln, Oblatenkapseln) oder Granulate verwendet werden.

[0033] In diesen Zusammensetzungen wird der erfindungsgemäße Wirkstoff mit einem oder mehreren inerten Verdünnungsmitteln, wie Stärke, Cellulose, Saccharose, Lactose oder Siliciumdioxid, unter einem Argonstrom gemischt. Diese Zusammensetzungen können auch andere Substanzen als die Verdünnungsmittel enthalten, beispielsweise ein oder mehrere Gleitmittel, wie Magnesiumstearat oder Talk, einen Farbstoff, ein Überzugsmittel (Dragees) oder einen Lack.

[0034] Als flüssige Zusammensetzungen für die orale Verabreichung kann man Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirups und Säfte verwenden, die pharmazeutisch annehmbar sind und inerte Verdünnungsmittel, wie Wasser, Ethanol, Glycerin, Pflanzenöle oder Paraffinöl, enthalten. Diese Zusammensetzungen können andere Substanzen als die Verdünnungsmittel enthalten, beispielsweise Benetzungsmittel, Süßstoffe, Verdickungsmittel, Aromastoffe oder Stabilisatoren.

[0035] Die sterilen Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung können vorzugsweise wässrige oder nicht wässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein. Als Lösungsmittel oder Träger kann man Wasser, Propylenglykol, ein Polyethylenglykol, Pflanzenöle, insbesondere Olivenöl, injizierbare organische Ester, beispielsweise Ethyloleat, oder andere geeignete organische Lösungsmittel verwenden. Diese Zusammensetzungen können auch Zusatzstoffe, insbesondere Benetzungsmittel, isotonisierende Mittel, Emulgatoren, Dispersionsmittel und Stabilisatoren enthalten. Die Sterilisation kann auf mehrere Arten, beispielsweise durch

aseptische Filtration, indem man der Zusammensetzung sterilisierende Mittel zusetzt, durch Bestrahlung oder durch Erhitzen erfolgen. Sie können auch in Form von sterilen festen Zusammensetzungen hergestellt werden, die zum Zeitpunkt der Verwendung in sterilem Wasser oder jedem anderen injizierbaren sterilen Medium aufgelöst werden können.

[0036] Die Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung sind die Zäpfchen oder die Rektalkapseln, die außer dem Wirkstoff Hilfsstoffe, wie Kakaobutter, halbsynthetische Glyceride oder Polyethylenglykole enthalten.

[0037] Die Zusammensetzungen für die topische Verabreichung können beispielsweise Cremes, Lotionen, Augentropfen, Mund- und Rachenlösungen, Nasentropfen oder Aerosole sein.

[0038] Die Dosen hängen von der angestrebten Wirkung, der Dauer der Behandlung und dem verwendeten Verabreichungsweg ab; oral liegen sie im Allgemeinen zwischen 150 mg und 600 mg für einen Erwachsenen mit Einzeldosen von 50 mg bis 200 mg aktiver Substanz.

[0039] Allgemein wird der Arzt die geeignete Dosierung in Abhängigkeit vom Alter, dem Gewicht und allen anderen dem zu behandelnden Patienten eigenen Faktoren festlegen.

[0040] Die folgenden Beispiele erläutern erfindungsgemäße Zusammensetzungen:

BEISPIEL A

[0041] Man stellt gemäß der üblichen Technik Gelatine kapseln, die mit 50 mg Wirkstoff dosiert sind, mit der folgenden Zusammensetzung her:

Wirkstoff	50 mg
Cellulose	18 mg
Lactose	55 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	1 mg
Carboxymethylstärke Natriumsalz	10 mg
Talk	10 mg
Magnesiumstearat	1 mg

BEISPIEL B

[0042] Man stellt gemäß der üblichen Technik Tabletten, die mit 50 mg Wirkstoff dosiert sind, mit der folgenden Zusammensetzung her:

Wirkstoff	50 mg
Lactose	104 mg
Cellulose	40 mg
Polyvidon	10 mg
Carboxymethylstärke Natriumsalz	22 mg
Talk	10 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2 mg
Gemisch von Hydroxymethylcellulose, Glycerin, Titanoxid (72-3,5-24,5) q.s. für 1 fertige Filmtablette mit	245 mg

BEISPIEL C

[0043] Man stellt eine injizierbare Lösung, die 50 mg Wirkstoff enthält, mit der folgenden Zusammensetzung her:

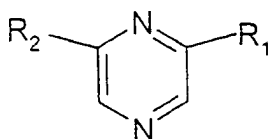
Wirkstoff	50 mg
Benzoessäure	80 mg
Benzylalkohol	0,06 ml
Natriumbenzoat	80 mg
Ethanol 95%ig	0,4 ml
Natriumhydroxid	24 mg
Propylenglykol	1,6 ml
Wasser	g.s. für 4 ml

[0044] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für die Her-

stellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die für die Behandlung oder die Vorbeugung des Diabetes und der Diabeteskomplikationen geeignet sind.

Patentansprüche

1. Medikamente, die als Wirkstoff enthalten wenigstens eine Verbindung der Formel:



worin

entweder R_1 eine Kette $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt und R_2 eine Kette $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt,

oder R_1 eine Kette $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt und R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt,

oder R_1 eine Kette $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ darstellt und R_2 eine Kette $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ darstellt,

oder R_1 eine Kette $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt und R_2 eine Kette $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt,

oder R_1 und R_2 gleich sind und jedes eine Kette $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt, worin n gleich 1, 2, 3 oder 4 ist,

Ra einen Alkoxyrest (1–6C in gerader oder verzweigter Kette) oder ein Fluoratom darstellt,

Rb einen Carboxyrest, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ oder $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ darstellt,

ihre Stereoisomere und ihre Salze mit einer mineralischen oder organischen Säure.

2. Medikamente, die eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 enthalten, die ausgewählt ist unter den folgenden Verbindungen:

- 4-[6-(2,3,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-methoxy-butan-1,2,3-triol,
- 4[6-(2,3,4-Trihydroxy-butyl)pyrazin-2-yl]-4-fluor-butan-1,2,3-triol,
- t-[6-(2-Fluor-3,4-dihydroxy-butyn-pyrazin-2-yl)-2-fluor-butan-1,3,4-triol,
- 1-[6-(2,3-Dihydroxy-4-amino-butyn-pyrazin-2-yl)-4-amino-butan-1,2,3-triol,
- 4[6-(2,3-Dihydroxy-4-carboxy-propyn-pyrazin-2-yl)-2,3,4-trihydroxy-butansäure,
- 4-[6-(2,3-Dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2,3,4-trihydroxy-butanamid,
- 4[6-(2,3,4Trihydroxy-butyl)pyrazin-2-yl]-butan-1,2,3-triol,
- 1-[6-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-ethan-1,2-diol,
- 1-[6-(1,2,3-Trihydroxy-Propyl)-pyrazin-2-yl]-propan-1,2,3-triol,
- 1-[6-(1,2,3,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2,3,4-tetraol,
- 1-[6-(1,2,3,4,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1,2,3,4,5-pentaol,

ihren Stereoisomeren und ihren Salzen mit einer pharmazeutisch annehmbaren mineralischen oder organischen Säure.

3. Medikamente, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 enthalten, die ausgewählt ist unter den folgenden Verbindungen:

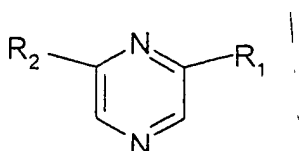
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3R triol,
- 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
- 4-[6-(2S,3R,4 Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R fluor-butan-1,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S-Fluor-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluor-butan-1R,3R,4-triol,
- 4-[6-(2R,3R,4Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S fluor-butan-1,2R,3R-triol,
- 1-(6-(2S,3R-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl)-4-amino-butan-1R,2R,3R-triol,
- 1-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1R,2R,3S-triol,
- 4[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxybutansäure,
- 4[6-(2R,3S-Dihydroxy-4-carboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butansäure,
- 4-(6-(2S,3S-Dihydroxy-4-carbamoyhpropyl)-pyrazin-2-yl)-2S,3S,4R-trihydroxybutanamid,
- 4(6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3S-triol,
- 4[6-(2R,3R,4Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3R triol,
- 1-[6-(1R,2-Dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-ethan-1R,2-diol,
- 1-[6-(1S,2-Dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-ethan-1S,2-diol,
- 1-[6-(1R,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propan-1R,2S,3-triol,
- 1-[6-(1S,2R,3-Trihydroxy-propyl)-Pyrazin-2-yl]-propan-1S,2R,3-triol,
- 1-[6-(1S,2S,3-Trihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propan-1S,2S,3-triol,
- 1-[6-(1R,2R,3R,4Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2R,3R,4-tetraol,
- 1-[6-(1R,2R,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2R,3S,4-tetraol,

- 1-[6-(1R,2S,3R,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2S,3R,4-tetraol,
 - 1-[6-(1R,2S,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1R,2S,3S,4-tetraol,
 - 1-[6-(1S,2R,3R,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2R,3R,4-tetraol,
 - 1-[6-(1S,2R,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2R,3S,4-tetraol,
 - 1-[6-(1S,2S,3R,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2S,3R,4-tetraol,
 - 1-[6-(1S,2S,3S,4-Tetrahydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1S,2S,3S,4-tetraol,
 - 1-[6-(1R,2R,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2R,3R,4S,5-pentaol,
 - 1-[6-(1R,2S,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2S,3S,4R,5-pentaol,
 - 1-[6-(1R,2S,3R,4S,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2S,3R,4S,5-pentaol,
 - 1-[6-(1R,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2R,3R,4R,5-pentaol,
 - 1-[6-(1R,2S,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-Pyrazin-2-yl]-pentan-1R,2S,3R,4R,5-pentaol,
 - 1-[6-(1S,2R,3R,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1S,2R,3R,4R,5-pentaol,
 - 1-[6-(1S,2R,3S,4R,5-Pentahydroxy-pentyl)-pyrazin-2-yl]-pentan-1S,2R,3S,4R,5-pentaol
- und ihren Salzen mit einer pharmazeutisch annehmbaren mineralischen oder organischen Säure.

4. Medikamente, die als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 enthalten, die ausgewählt ist unter den folgenden Verbindungen:

- 4-[6-(2S,3R,4Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
 - 4-[6-(2R,3R,4Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3R triol,
 - 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-methoxy-butan-1,2R,3S-triol,
 - 4-[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4R-fluor-butan-1,2R,3R-triol,
 - 1-[6-(2S-Fluor-3R,4-dihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-2S-fluor-butan-1R,3R,4-triol,
 - 4-[6-(2R,3R,4Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-4S-fluor-butan-1,2R,3R-triol,
 - 1-[6-(2S,3R-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1R,2R,3R-triol,
 - 1-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-amino-butyl)-pyrazin-2-yl]-4-amino-butan-1R,2R,3S-triol,
 - 4-[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-arboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R trihydroxy-butansäure,
 - 4-[6-(2R,3S-Dihydroxy-4-arboxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3R,4R-trihydroxy-butansäure,
 - 4[6-(2S,3S-Dihydroxy-4-carbamoyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-2S,3S,4R-trihydroxybutanamid,
 - 4[6-(2S,3R,4-Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3S-triol,
 - 4-[6-(2R,3R,4Trihydroxy-butyl)-pyrazin-2-yl]-butan-1,2R,3R-triol
- und ihren Salzen mit einer mineralischen oder organischen Säure.

5. Verbindungen der Formel:



(I)

worin

entweder R_1 eine Kette $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt und R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt,

oder R_1 eine Kette $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt und R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt,

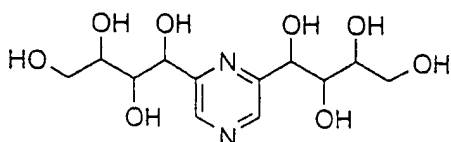
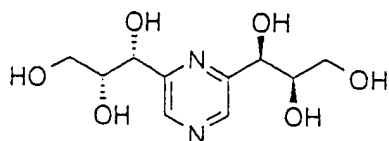
oder R_1 eine Kette $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ darstellt und R_2 eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$ darstellt,

oder R_1 eine Kette $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt und Ra eine Kette $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt,

oder R_1 und R_2 gleich sind und jedes eine Kette $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt, worin gleich 1, 2, 3 oder 4 ist,

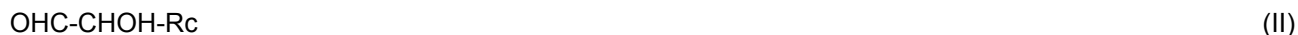
Ra einen Alkoxyrest (1-6C in gerader oder verzweigter Kette) oder ein Fluoratom darstellt,

Rb einen Carboxyrest, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ oder $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ darstellt mit Ausnahme der Verbindungen der Formel:



ihre Stereoisomere und ihre Salze mit einer mineralischen oder organischen Säure.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Ammoniumformiat mit einem oder zwei Derivaten der Formel:



worin Rc eine Kette $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CHF}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{Rb}$, $-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellt, worin n gleich 1, 2, 3 oder 4 ist, Ra einen Alkoxyrest (1–6C in gerader oder verzweigter Kette) oder ein Fluoratom darstellt und Rb einen Carboxyrest, $-\text{CO}-\text{NH}_2$ oder $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ darstellt, oder einem seiner Stereoisomere umsetzt, das Produkt isoliert und es gegebenenfalls mit einer mineralischen oder organischen Säure in ein Salz umwandelt.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder von einem ihrer Stereoisomere oder einem ihrer Salze mit einer mineralischen oder organischen Säure für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die für die Behandlung oder die Vorbeugung des Diabetes und der Komplikationen des Diabetes verwendbar sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen