



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 011 511 T2** 2009.01.29

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 633 354 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 011 511.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/011650**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 750 170.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/092146**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.04.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.10.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.03.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.01.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/426** (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 213/55 (2006.01)

C07C 311/21 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

463102 P 14.04.2003 US

(73) Patentinhaber:

**The Institutes for Pharmaceutical Discovery, LLC,
Branford, Conn., US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(72) Erfinder:

**VAN ZANDT, Michael C., Guilford, CT 06437, US;
FANG, Haiquan, Madison, CT 06443, US; HU,
Shaojing, Hamden, CT 06514, US; WHITEHOUSE,
Darren, Westbrook, CT 06498, US**

(54) Bezeichnung: **N-((((1,3-THIAZOL-2-YL)AMINO)CARBONYL)PHENYL)SULPHONYL)PHENYLALANIN DERIVATE
UND VERWANDTE VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON DIABETES**

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

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

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf substituierte Phenylalkansäuren, die in der Behandlung von Diabetes verwendbar sind. Sie bezieht sich spezifischer auf solche Verbindungen, die fähig sind, Proteintyrosinphosphatase-1B (PTB-1B), die ein negativer Regulator der Insulinsignalübertragungswegs ist und die Insulinsensitivität verbessert, zu inhibieren.

Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Proteintyrosinphosphatasen sind eine große Familie von Transmembran- oder intracellulären Enzymen, die Substrate dephosphorylieren, die in einer Vielzahl von regulatorischen Prozessen involviert sind (Fischer et al., 1991, Science 253: 401–406). Proteintyrosinphosphatase-1B (PTB-1B) ist ein intracelluläres Protein mit etwa 50 kd, das in reichlichen Mengen in verschiedenen humanen Geweben vorliegt (Charbonneau et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5252–5256; Goldstein, 1993, Receptor 3: 1–15).

[0003] Die Bestimmung, welche Proteine Substrate für PTB-1B sind, war von beträchtlichem Interesse. Ein Substrat, das spezielles Interesse geweckt hat, ist der Insulinrezeptor. Die Bindung von Insulin an seinen Rezeptor resultiert in einer Autophosphorylierung der Domäne. Dies bewirkt eine Aktivierung der Insulinrezeptor-tyrosinkinase, die die verschiedenen Insulinrezeptorsubstrat (IRS)-Proteine phosphoryliert, die das Insulinsignalisierungsereignis weiter stromabwärts übertragen, um verschiedene biologische Wirkungen von Insulin zu vermitteln.

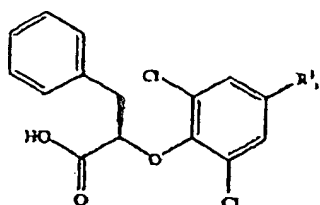
[0004] Seely et al., 1996, Diabetes 45: 1379–1385 („Seely“) untersuchten die Beziehung von PTB-1B und dem Insulinrezeptor in vitro. Seely konstruierte ein Glutathion-S-Transferase (GST)-Fusionsprotein von PTB-1B, das eine Punktmutation in der PTB-1B-katalytischen Domäne hatte. Obgleich es katalytisch inaktiv war, war dieses Fusionsprotein fähig, an den Insulinrezeptor zu binden, wie es durch seine Fähigkeit, den Insulinrezeptor aus gereinigten Rezeptorpräparationen und aus Ganzzelllysaten, die von Zellen stammten, die den Insulinrezeptor exprimieren, zu präzipitieren, bewiesen wurde.

[0005] Ahmad et al., 1995, J. Biol. Chem. 270: 20503–20508 verwendeten eine osmotische Beladung, um PTB-1B-neutralisierende Antikörper in Ratten-KRC-7-Hepatom-Zellen einzuführen. Das Vorliegen des Antikörpers in den Zellen resultierte in einer Zunahme der Insulin-stimulierten DNA-Synthese und der Phosphatidylinositol-3'-kinase-Aktivität von 42% bzw. 38%. Die Insulinrezeptorautophosphorylierung und die Insulinrezeptorsubstrat-1-tyrosinphosphorylierung wurden in den mit Antikörper beladenen Zellen 2,2-fach bzw. 2,0-fach erhöht. Die Antikörper-beladenen Zellen zeigten auch eine 57%ige Erhöhung bei der Insulin-stimulierten Insulinrezeptorkinase-Aktivität gegenüber exogenen Peptidsubstraten.

[0006] Kennedy et al., 1999, Science 283: 1544–1548 zeigten, dass Proteintyrosinphosphatase PTB-1B ein negativer Regulator des Insulinsignalisierungswegs ist, was anzeigt, dass Inhibitoren dieses Enzyms in der Behandlung von Diabetes Typ 2 günstig sind, wobei es scheint, dass ein Defekt in einem frühen Prozess bei der Insulinsignalübertragung eher involviert ist als ein struktureller Defekt im Insulinrezeptor selbst. (J. M. Olefsky, W. T. Garvey, R R. Henry, D. Brillon, S. Matthai und G. R. Freidenberg, G. R. (1988). Cellular mechanisms of insulin resistance in non-insulin-dependent (Typ II) diabetes. (Am. J. Med. 85: Suppl. 5A, 86–105)). Ein Wirkstoff, der die Insulinsensitivität verbessert, würde gegenüber der traditionellen Therapie von NIDDM unter Verwendung von Sulfonylharnstoffen, welche die Insulinresistenz nicht lindern, sondern durch erhöhte Insulinsekretion kompensieren, mehrere Vorteile haben.

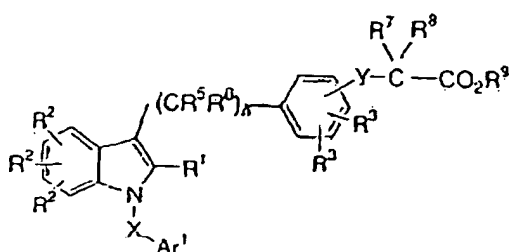
[0007] Daher sind Inhibitoren von PTB-1B bei der Kontrolle oder Behandlung von Diabetes Typ 2, bei der Verbesserung der Glucosetoleranz und bei der Verbesserung der Insulinsensitivität bei Patienten, die eine solche benötigen, nützlich. Die Verbindungen sind auch bei der Behandlung oder Kontrolle anderer PTB-1B-vermittelten Erkrankungen nützlich, z. B. bei der Behandlung von Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen und dergleichen.

[0008] Die US-Patentanmeldung 2002/077347 A1 bezieht sich auf PTB-1B-Inhibitoren mit der Formel



oder therapeutisch verträgliche Salze davon, worin R^1 ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus gegebenenfalls substituiertem Benzodioxolyl, Dibenzofuranyl, Indolyl, Phenyl und Thiaanthrenyl, sowie auf die Herstellung dieser Verbindungen, auf Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und auf eine Behandlung von Erkrankungen unter Verwendung der Verbindungen.

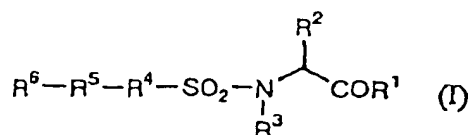
[0009] Die Internationale Patentanmeldung WO 02/08188A bezieht sich auf N-substituierte Indole mit Aryloxyessigsäuresubstituenten der allgemeinen Formel



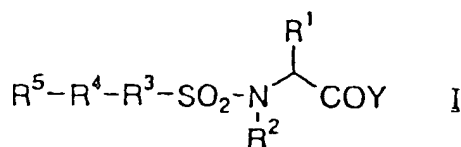
und pharmazeutisch verträgliche Salze und Prodrugs davon, die als therapeutische Verbindungen in der Behandlung von Diabetes mellitus Typ II, von Zuständen, die häufig mit dieser Erkrankung assoziiert sind, und von Lipidstörungen verwendbar sind.

[0010] Entsprechenderweise bezieht sich die Internationale Patentanmeldung WO 02/064094A auf 2-Aryloxy-2-arylalkansäuren als wirksame Agonisten von PPAR- α und/oder - γ und ihre Verwendung in der Behandlung, Kontrolle oder Prävention von inter alia nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus.

[0011] Die Europäische Patentanmeldung EP 1 288 199 A1, die Internationalen Patentanmeldungen WO 02/28844A, WO 01/83461 A und WO 01/83464 A beziehen sich auf MMP-Inhibitoren der allgemeinen Formel

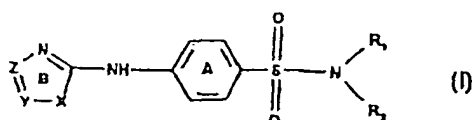


optisch aktive Substanzen davon, Prodrugs, pharmazeutisch verträgliche Salze oder Solvate davon sowie auf ihre Verwendung für die Behandlung von Osteoarthritis, rheumatoider Arthritis, Cornea-Ulceration, Periodontitis, Metastasen, Tumorerkrankung, Virusinfektion, Lungenemphysem, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung, Atemwegsobstruktion und chronischer Bronchitis. In ähnlicher Weise bezieht sich die europäische Patentanmeldung EP 0950656A1 auf MMP-Inhibitoren mit der ähnlichen Formel



und ihre mögliche Verwendung für die Behandlung solcher Erkrankungen.

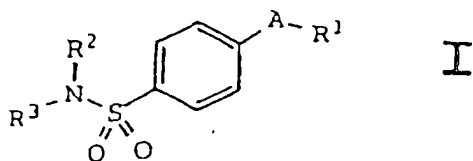
[0012] Die Internationale Patentanmeldung WO 99/32466A bezieht sich auf substituierte Benzolsulfonamiderivate der Formel



mit einem Ring B als einen unsubstituierten heteroaromatischen Substituenten und auf Salze davon wie auch

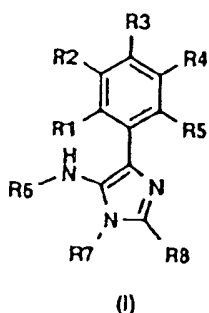
auf ihre pharmazeutische Verwendung für die Behandlung von Erkrankungen, wie z. B. Adipositas, Bulimia nervosa, Diabetes, Dyslipidämie und Hypertonie.

[0013] Darüber hinaus betrifft die Internationale Patentanmeldung WO 97/38986A eine Klasse von substituierten Sulfonamidverbindungen, die die folgende allgemeine Formel haben



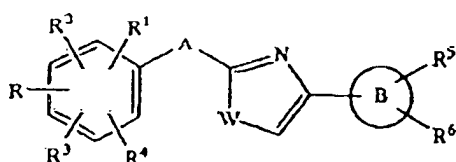
und ihre Verwendung zur Behandlung von Entzündung und anderen Cyclooxygenase-2-vermittelten Störungen.

[0014] Die Deutsche Patentanmeldung DE 10 150 172 A1 offenbart PTB-1B-Inhibitorverbindungen der allgemeinen Formel



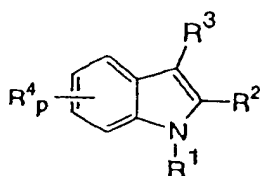
wie auch Prodrugs, pharmazeutisch verträgliche Salze davon und pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen als aktives Ingrediens umfassen, wie auch ihre Verwendung bei der Prävention und Behandlung von Erkrankungen, die PTB-1B involvieren, z. B. Diabetes oder Adipositas. Diese Anmeldung offenbart keine Sulfonamidverbindungen.

[0015] In ähnlicher Weise offenbart die Internationale Patentanmeldung WO 03/48140A PTB-1B-inhibierende Verbindungen der allgemeinen Formel



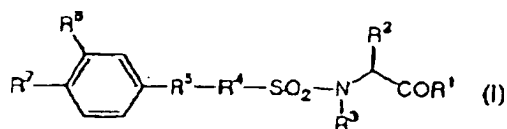
sowie ihre Verwendung für die Behandlung von Diabetes Typ I oder II durch Inhibierung von PTB-1B.

[0016] Darüber hinaus bezieht sich die Internationale Patentanmeldung WO 04/20409A auf Indolverbindungen, die Aryloxyalkansäuresubstituenten der Formel

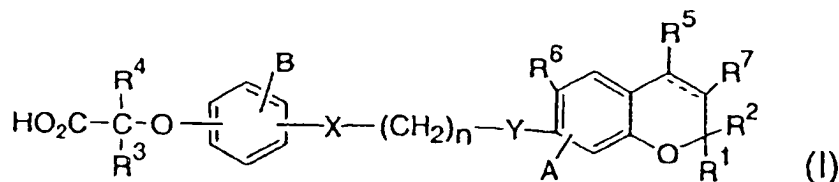


haben, die eine PPAR-γ-agonistische Aktivität aufweisen und somit bei der Behandlung und Kontrolle von Erkrankungen, z. B. Diabetes Typ II, Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Adipositas, einsetzbar sind.

[0017] Die Internationale Patentanmeldung WO 03/35610A bezieht sich auf MMP-inhibierende Sulfonamiderivate mit der Formel



[0018] Die Internationale Patentanmeldung WO 04/10992A bezieht sich auf eine Klasse von Chroman- und Chromen-Verbindungen mit der Formel

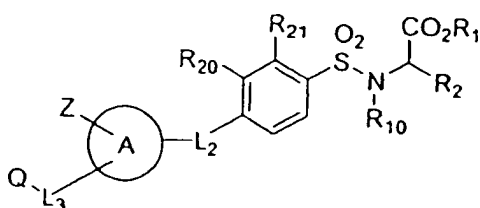


und pharmazeutisch verträgliche Salze davon und auf ihre Verwendung als therapeutische Verbindungen in der Behandlung und Kontrolle von Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Dyslipidämie und anderen Lipidstörungen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0019] Nach einem breiten Aspekt umfasst die Erfindung die Verbindungen der Formel (I), die unten gezeigt ist, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen enthalten, und Verfahren, die solche Verbindungen oder Zusammensetzungen in der Behandlung von Diabetes verwenden.

[0020] Nach einem Aspekt umfasst die Erfindung Verbindungen der Formel:



worin

L_2 eine Bindung oder $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_9)-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-$, $-\text{N}(\text{R}_9)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{N}(\text{R}_9)-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-$, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_4)\text{Alkyl}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-\text{O}-$, oder $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-\text{N}(\text{R}_9)-$ ist,

R_9 H, C_1-C_6 Alkyl, $-\text{SO}_2\text{Phenyl}$, $\text{Phenyl}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ ist, wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, C_1-C_2 -Halogenalkyl, oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy;

L_3 eine Bindung, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{Alkyl}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ist;

der A-Ring Thiazolyl, Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Benzofuranlyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Pyrimidyl oder Trizolyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$;

Q Phenyl, Naphthyl, -Phenyl-carbonyl-phenyl, -Phenyl- $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ -phenyl, -Phenyl-pyridyl, -Phenyl-pyrimidyl, -Phenyl-pyrrolyl, -Phenyl-piperidyl, -Phenyl-pyrrolidinyl, -Phenyl-piperazinyl, -Phenyl-, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, -Pyridyl- $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$ -phenyl, Imidazolidinyl, Dibenzofuranlyl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydrothienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, C_1-C_6 Alkyl, Halogen, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkyl, oder C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl ist, wobei die vorstehend genannten cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxy-carbonyl, C_1-C_6 Alkyl C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, NR_6R_7 oder Phenyl; wobei

R_6 und R_7 unabhängig voneinander H, C_1-C_6 Alkyl, $\text{Phenyl}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, C_2-C_6 -Alkanoyl, $\text{Phenyl}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkanoyl}$, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, $\text{Phenyl}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxycarbonyl}$, Pyridylcarbonyl oder $-\text{SO}_2$ -Phenyl sind, wobei die cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, NO_2 , OH, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$, $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{Alkyl}$, C_1-C_2 -Halogenalkyl oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy, und

Z -NHC(O)Phenyl, -NHC(O)Naphthyl, -N $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})\text{C}(\text{O})\text{phenyl}$, -N $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-Alkyl})\text{C}(\text{O})\text{naphthyl}$, Naphthyl oder Phenyl ist, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1-C_2 -Halogenalkyl, C_1-C_2 -Halogenalkoxy

oder NO₂, oder

Z -NHC(O)-(C₁-C₄)Alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl oder -N(C₁-C₄)Alkyl-C(O)-(C₁-C₄)alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl ist;

R₁ H, C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl ist;

R₂ Phenyl, Phenyl(C₁-C₄)Alkyl, -(C₁-C₄)Alkyl-piperidinyl, -(C₁-C₄)Alkyl-pyrrolidinyl ist, wobei die Heterocycloalkylgruppe gegebenenfalls annelliert ist an einen Phenylring und wobei der Heterocycloalkylteil, der Phenylteil oder beide gegebenenfalls substituiert sind mit insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, -SO₂-(C₁-C₄)Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy;

R₁₀ H, C₁-C₆ Alkyl ist, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy; und

R₂₀ und R₂₁ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Benzyloxy, Benzyl, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, OH, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, NH-Phenyl, N(C₁-C₄)Alkyl-phenyl, NHBenzyl oder -N(C₁-C₆)Alkylbenzyl, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy.

[0021] Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung binden an PTB-1B. Diese Interaktion resultiert in einer Inhibierung des Enzyms.

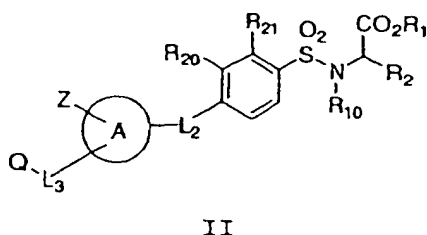
[0022] Die Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Verbindung oder ein Salz der Formel II und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff, ein Lösungsmittel, ein Adjuvans oder ein Verdünnungsmittel umfassen.

[0023] Die Erfindung stellt ferner die Verwendung einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes bereit.

[0024] Die Verbindungen gemäß der Erfindung können auch für Verfahren und Zusammensetzungen für eine Kombinationstherapie von Diabetes Typ I und Typ II verwendet werden. In diesen Ausführungsformen können die Verbindungen gemäß der Erfindung in Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen sowie in Verfahren zur Behandlung von Diabetes Typ I und Typ II mit den PTPase-Inhibitoren der Formel I plus zusätzlicher Verbindungen und Medikamente, wie es unten detaillierter offenbart ist, verwendet werden. Diese Verfahren können Behandlungsverfahren für Diabetes Typ I und Typ II umfassen, in denen PTPase-Inhibitoren der Formel I mit einer therapeutisch wirksamen Menge der genannten zusätzlichen Verbindungen und Medikamente formuliert sind. Alternativ umfassen die Behandlungsverfahren für Diabetes Typ I und Typ II eine Verabreichung von PTPase-Inhibitoren der Formel I, wie sie hierin offenbart sind, begleitend, gleichzeitig oder zusammen mit einer therapeutisch wirksamen Menge der zusätzlichen Verbindungen und Medikamente.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0025] Die vorliegende Erfindung ist auf Verbindungen der Formel II gerichtet:



wobei

L₂ eine Bindung oder -C(O)NR₉-, -N(R₉)C(O)-, -(C₁-C₄)Alkyl-C(O)NR₉-, -(C₁-C₄)Alkyl-N(R₉)C(O)-, -C(O)N(R₉)-(C₁-C₄)Alkyl-, -N(R₉)C(O)-(C₁-C₄)Alkyl-, -N(R₉)SO₂-, -SO₂N(R₉)-, -N(R₉)-, -N(R₉)-(C₁-C₄)Alkyl-, -O-(C₁-C₄)Alkyl-, -(C₁-C₄)Alkyl-O-, oder -(C₁-C₄)Alkyl-N(R₉)- ist,

R₉ H, C₁-C₆ Alkyl, -SO₂Phenyl, Phenyl(C₁-C₄)alkyl ist, wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl, oder C₁-C₂-Halogenalkoxy;

L₃ eine Bindung, -(C₁-C₄)Alkyl-O-, -O-(C₁-C₄)Alkyl-, -(C₁-C₄)Alkyl-, -C(O)- ist;

der A-Ring Thiazolyl, Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Benzofuranyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Pyrimidyl oder Triazolyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig

voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl;
 Q Phenyl, Naphthyl, -Phenyl-carbonyl-Phenyl, -Phenyl-(C₁-C₄)alkyl-Phenyl, -Phenyl-pyridyl, -Phenyl-pyrimidyl, -Phenyl-pyrrolyl, -Phenyl-piperidinyl, -Phenyl-pyrrolidinyl, -Phenyl-piperazinyl, -Phenyl-, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, -Pyridyl-(C₁-C₄)alkyl-Phenyl, Imidazolidinyl, Dibenzofuranyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, C₁-C₆ Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl ist, wobei die vorstehend genannten cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, NR₆R₇ oder Phenyl; wobei
 R₆ und R₇ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl(C₁-C₆)alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl(C₁-C₆)alkanoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Phenyl(C₁-C₆)alkoxy-carbonyl, Pyridylcarbonyl oder -SO₂-Phenyl sind, wobei die cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy, und
 Z-NHC(O)Phenyl, -NHC(O)Naphthyl, -N(C₁-C₄-Alkyl)C(O)phenyl, -N(C₁-C₄-Alkyl)C(O)naphthyl, Naphthyl oder Phenyl ist, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₂-Halogenalkoxy oder NO₂, oder
 Z -NHC(O)-(C₁-C₄)Alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl oder -N(C₁-C₄)Alkyl-C(O)-(C₁-C₄)alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl ist;
 R, H, C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl ist;
 R₂ Phenyl, Phenyl(C₁-C₄)Alkyl, -(C₁-C₄)Alkyl-piperidinyl, -(C₁-C₄)Alkyl-pyrrolidinyl ist, wobei die Heterocycloalkylgruppe gegebenenfalls annelliert ist an einen Phenylring und wobei der Heterocycloalkylteil, der Phenylteil oder beide gegebenenfalls substituiert sind mit insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, -SO₂-(C₁-C₄)Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy;
 R₁₀ H, C₁-C₆ Alkyl ist, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy; und
 R₂₀ und R₂₁ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Benzyloxy, Benzyl, Halogen, C₁-C₄ Alkyl, OH, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, NH-Phenyl, N(C₁-C₄)Alkyl-phenyl, NHBenzyl oder -N(C₁-C₆)Alkylbenzyl, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy.

[0026] Bevorzugte Verbindungen der Formel II umfassen Verbindungen der Formel II-1, d. h. Verbindungen, wobei

L₂ eine Bindung oder -C(O)NR₉-, -N(R₉)C(O)-, -(C₁-C₄)Alkyl-C(O)NR₉-, -(C₁-C₄)Alkyl-N(R₉)C(O)-, -N(R₉)SO₂-, -SO₂N(R₉)-, -N(R₉)-, -N(R₉)-(C₁-C₄)Alkyl- oder -(C₁-C₄)alkyl-N(R₉)- ist,

R₉ ist H, C₁-C₆-Alkyl, -SO₂Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Naphthyl-CH₂-, Anthracenyl-CH₂-, wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy;

der A-Ring Thiazolyl, Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Benzofuranyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Oxazolyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl; und

Q Phenyl, Naphthyl, -Phenyl-carbonyl-phenyl, -Phenyl-pyridyl, -Phenyl-piperidinyl, -Phenyl-pyrrolidinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Piperidinyl, Dibenzofuranyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl ist, wobei die vorstehend genannten cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆ Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder NR₆R₇; wobei

R₆ und R₇ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl(C₁-C₄)alkanoyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Phenyl(C₁-C₄)alkoxy-carbonyl, Pyridylcarbonyl oder -SO₂-Phenyl sind, wobei die cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, CF₃ oder OCF₃.

[0027] Andere Verbindungen der Formel II-1 umfassen Verbindungen der Formel II-2, d. h. Verbindungen,

wobei

R_2 Phenyl oder Phenyl(C_1 - C_4) Alkyl ist, wobei der Phenylteil oder beide gegebenenfalls substituiert sind mit insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, $-SO_2$ -(C_1 - C_4)Alkyl, CF_3 oder OCF_3 ;

R_{10} H, C_1 - C_4 -Alkyl ist, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , C_1 - C_2 -Halogenalkyl oder C_1 - C_2 -Halogenalkoxy; und

R_{20} und R_{21} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, OH, C_1 - C_4 -Alkoxy, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)Alkyl$ oder $N(C_1-C_6)Alkyl(C_1-C_6)alkyl$,

L_2 eine Bindung oder $-C(O)NR_9$ -, $-N(R_9)C(O)$ -, $-(C_1-C_4)Alkyl-C(O)NR_9$ -, $-(C_1-C_4)Alkyl-N(R_9)C(O)$ -, $-N(R_9)SO_2$ -, $-SO_2N(R_9)$ -, $-N(R_9)$ -, $-N(R_9)-(C_1-C_4)Alkyl$ - oder $-(C_1-C_4)Alkyl-N(R_9)$ - ist,

R_9 H, C_1 - C_6 -Alkyl, $-SO_2$ Phenyl, Benzyl, Phenethyl ist, wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)Alkyl$, $N(C_1-C_6)Alkyl(C_1-C_6)alkyl$, CF_3 oder OCF_3 ;

Q Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, C_1 - C_2 -Halogenalkoxy, C_1 - C_2 -Halogenalkyl oder C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl ist, wobei die vorstehend angegebenen cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder NR_6R_7 ; wobei

R_6 und R_7 unabhängig voneinander H, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl(C_1 - C_4)alkyl, C_2 - C_6 -Alkanoyl, Phenyl(C_1 - C_4)alkanoyl sind, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)Alkyl$, $N(C_1-C_6)Alkyl(C_1-C_6)alkyl$, CF_3 oder OCF_3 und

Z $-NHC(O)Phenyl$, $-N(C_1-C_4-Alkyl)C(O)phenyl$ oder Phenyl ist, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1 - C_2 -Halogenalkyl, C_1 - C_2 -Halogenalkoxy oder NO_2 oder

Z $-NHC(O)-(C_1-C_4)Alkyl-(C_3-C_7)cycloalkyl$ oder $-N(C_1-C_4)alkyl-C(O)-(C_1-C_4)alkyl-(C_3-C_7)cycloalkyl$ ist.

[0028] Bevorzugte Verbindungen der Formel II-2 umfassen Verbindungen der Formel II-3, d. h. Verbindungen, wobei

R_1 H oder C_1 - C_4 -Alkyl ist;

R_2 Phenyl, Phenyl(C_1 - C_4)alkyl ist, wobei der Phenylteil oder beide gegebenenfalls substituiert sind insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder $-SO_2$ -(C_1 - C_4)Alkyl;

R_{10} H, C_1 - C_4 -Alkyl ist, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , CF_3 oder OCF_3 ; und

mindestens einer von R_{20} und R_{21} H ist, wobei der andere H, Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, OH, C_1 - C_4 -Alkoxy, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)Alkyl$ oder $N(C_1-C_6)Alkyl(C_1-C_6)alkyl$ ist;

L_2 eine Bindung oder $-C(O)NR_9$ -, $-N(R_9)C(O)$ -, $-N(R_9)SO_2$ -, $-SO_2N(R_9)$ -, $-N(R_9)$ -, $-N(R_9)-(C_1-C_4)Alkyl$ - oder $-(C_1-C_4)Alkyl-N(R_9)$ - ist; und

Q Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperazinyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, CF_3 , OCF_3 oder NR_6R_7 .

[0029] Bevorzugte Verbindungen der Formel II-3 umfassen Verbindungen der Formel II-4, d. h. Verbindungen, wobei

L_2 eine Bindung oder $-NR_9$ - ist; wobei

R_9 H, C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl ist;

R_2 Phenyl, Benzyl oder Phenethyl ist, wobei der Phenylteil gegebenenfalls substituiert ist mit insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder $-SO_2$ -(C_1 - C_4)Alkyl;

Q Phenyl oder Pyridyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, CF_3 , OCF_3 oder NR_6R_7 ; und

Z Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1 - C_2 -Halogenalkyl, C_1 - C_2 -Halogenalkoxy oder NO_2 .

[0030] Bevorzugte Verbindungen der Formel II-4 umfassen Verbindungen der Formel II-5, d. h. Verbindungen, in denen der Ring A Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Thiazolyl oder Pyrimidyl ist, von denen jeder gegebe-

nenfalls mit 1 oder 2 Gruppen substituiert ist, die unabhängig Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl(C₁-C₆)alkyl sind. In einer bevorzugten Ausführungsform ist der A-Ring unsubstituiert oder substituiert mit wenigstens einem Halogen.

[0031] Bevorzugte Verbindungen der Formel II-5 umfassen Verbindungen der Formel II-6, d. h. Verbindungen, worin R₁₀ H oder C₁-C₄-Alkyl ist; und L₃ eine Bindung oder -(C₁-C₄)Alkyl- ist. Bevorzugter ist R₁₀ H oder Methyl.

[0032] Nach einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-a bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-5 oder II-6, worin der A-Ring Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Thiazolyl oder Pyrimidyl ist, von denen jedes unsubstituiert ist.

[0033] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-b bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-5, II-6 oder II-6-a, worin R, H ist.

[0034] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-c bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-5, II-6, II-6-a oder II-6-b, worin L₃ eine Bindung ist und L₂ eine Bindung ist.

[0035] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-d bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-6-c oder II-6-b, worin der A-Ring Pyrazolyl oder Thiazolyl ist.

[0036] Nach einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-f bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-4, II-5, II-6, II-6-a, II-6-b, II-6-c oder II-6-d, worin Z Phenyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig C₁-C₆-Alkyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkyl), C₁-C₆-Alkoxy (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy), Halogen, C₁-C₂-Halogenalkyl (nach einem Aspekt CF₃), C₁-C₂-Halogenalkoxy (nach einem Aspekt OCF₃) oder NO₂ sind.

[0037] Nach noch einem anderen Aspekt ist das Phenyl monosubstituiert. Nach noch einem anderen Aspekt ist der Phenylring unsubstituiert.

[0038] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-h bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-4, II-5, II-6, II-6-a, II-6-b, II-6-c oder II-6-d, II-6-e, II-6-f oder II-6-g, in denen Q Phenyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl), C₁-C₆-Alkyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkyl), C₁-C₆-Alkoxy (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy), Halogen, CF₃ oder OCF₃ sind.

[0039] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-i bereit d. h. Verbindungen der Formel II-4, II-5, II-6, II-6-a, II-6-b, II-6-c oder II-6-d, II-6-e, II-6-f oder II-6-g, worin Q Phenyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl), C₁-C₆-Alkyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkyl), C₁-C₆-Alkoxy (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy), Halogen, CF₃, OCF₃ oder NR₆R₇ sind, worin R₆ und R₇ unabhängig H, C₁-C₆-Alkyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkyl), Phenyl(C₁-C₂)alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl oder Phenyl(C₁-C₂)alkanoyl sind, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, die unabhängig Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl(C₁-C₆)alkyl, CF₃ oder OCF₃ sind.

[0040] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-j bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-4, II-5, II-6, II-6-a, II-6-b, II-6-c oder II-6-d, II-6-e oder II-6-f bereit, worin Q Pyridyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen substituiert ist, die unabhängig C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, OCF₃ oder NR₆R₇ sind; wobei R₆ und R₇ unabhängig H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl oder Phenyl(C₁-C₄)alkanoyl sind, worin die Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen substituiert sind, die unabhängig Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl(C₁-C₆)alkyl, CF₃ oder OCF₃ sind.

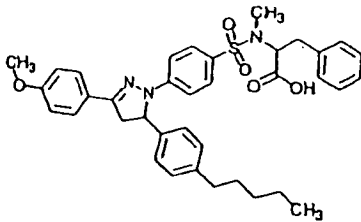
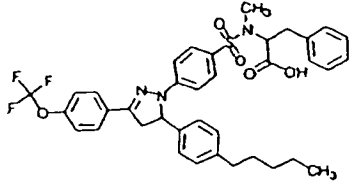
[0041] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-k bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-4, II-5, II-6, II-6-a, II-6-b, II-6-c oder II-6-d, II-6-e, II-6-f oder II-6-j, worin Q Pyridyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl), C₁-C₆-Alkyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkyl), C₁-C₆-Alkoxy (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy), Halogen, CF₃ oder OCF₃ sind.

[0042] Nach noch einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Verbindungen der Formel II-6-1 bereit, d. h. Verbindungen der Formel II-4, II-5, II-6, II-6-a, II-6-b, II-6-c oder II-6-d, II-6-e, II-6-f oder II-6-j, worin Q Pyridyl ist, das gegebenenfalls mit 1,2 oder 3 Gruppen substituiert ist, die unabhängig C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl), C₁-C₆-Alkyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkyl), C₁-C₆-Alkoxy (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkoxy), Halogen, CF₃, OCF₃ oder NR₆R₇ sind; wobei R₆ und R₇ unabhängig H, C₁-C₆-Alkyl (nach einem anderen Aspekt C₁-C₄-Alkyl), Phenyl(C₁-C₂)alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl oder Phenyl(C₁-C₂)alkanoyl sind, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, die unabhängig Halogen, C₁-C₄-Alkyl; C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)alkyl, N(C₁-C₆)alkyl(C₁-C₆)alkyl, CF₃ oder OCF₃ sind.

[0043] Nach einem anderen Aspekt stellt die Erfindung die Verwendung einer Verbindung nach einem vorangehenden Anspruch zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes bereit.

[0044] Nach einem anderen Aspekt umfasst die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff, ein Lösungsmittel, ein Adjuvans oder ein Exzipiens.

[0045] Typische Verbindungen der Erfindung umfassen die folgenden, die unter Verwendung von ChemDraw v. 6.02 bezeichnet wurden, welches von CambridgeSoft.com in Cambridge, MA, gekauft wurde.

N-({4-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin	
N-Methyl-N-[(4-{5-(4-Pentylphenyl)-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)sulfonyl]phenylalanin	

[0046] Wie oben angegeben wurde, binden Verbindungen der Erfindung an PTB-1B und inhibieren vorzugsweise PTB-1B. Als Resultat sind Verbindungen der Erfindung in der Behandlung verschiedener Erkrankungen, einschließlich Kontrollieren oder Behandeln von Diabetes Typ 2, Verbessern von Glucosetoleranz und Verbessern der Insulinsensitivität bei Patienten, die einer solchen bedürfen, einsetzbar. Verbindungen oder ihre pharmazeutisch verträglichen Salze sind auch bei der Behandlung oder Kontrolle anderer PTB-1B-vermittelter Erkrankungen, z. B. die Behandlung von Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen und dergleichen, nützlich.

[0047] Der Ausdruck „Alkoxy“ stellt eine Alkylgruppe mit der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen, gebunden an die Stammolekülgruppierung durch eine Sauerstoffbrücke, dar. Beispiele für Alkoxygruppen umfassen z. B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy und Hexyloxy.

[0048] Der Ausdruck „Alkyl“, wie er hierin verwendet wird, umfasst solche Alkylgruppen der angegebenen Anzahl von Kohlenstoffatomen. Alkylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für „Alkyl“ umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Iso-, sek.- und tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, 3-Ethylbutyl und dergleichen.

[0049] Der Ausdruck „Aryl“ bezieht sich auf ein aromatisches Kohlenwasserstoffringsystem, das wenigstens einen aromatischen Ring enthält. Der aromatische Ring kann gegebenenfalls an andere aromatische Kohlenwasserstoffringe oder nicht-aromatische Kohlenwasserstoffringe kondensiert oder in anderer Weise gebunden sein. Beispiele für Arylgruppen umfassen z. B. Phenyl, Naphthyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin und Biphenyl. Bevorzugte Beispiele für Arylgruppen umfassen Phenyl, Naphthyl und Anthracenyl. Bevorzugtere Arylgruppen sind Phenyl und Naphthyl. Am bevorzugtesten ist Phenyl.

[0050] Der Ausdruck „Cycloalkyl“ bezieht sich auf einen cyclischen C₃-C₈-Kohlenwasserstoff. Beispiele für

Cycloalkyl umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

[0051] Der Ausdruck „Halogen“ bezeichnet Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod.

[0052] Der Ausdruck „Heterocycloalkyl“ bezieht sich auf einen Ring oder ein Ringsystem, das wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, wobei das Heteroatom in einem nicht-aromatischen Ring ist. Der Heterocycloalkylring ist gegebenenfalls an andere Heterocycloalkylringe und/oder nicht-aromatische Kohlenwasserstoffringe und/oder Phenylringe kondensiert oder in anderer Weise gebunden. Bevorzugte Heterocycloalkylgruppen haben 3 bis 7 Glieder. Beispiele für Heterocycloalkylgruppen umfassen z. B. 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, Piperazin, Morpholin, Piperidin, Tetrahydrofuran, Pyrrolidin, Pyridinonyl und Pyrazol. Bevorzugte Heterocycloalkylgruppen umfassen Piperidiny, Piperaziny, Morpholiny, Pyrrolidiny, Pyridiny, Dihydropyrrolidiny und Pyrrolidinonyl.

[0053] Der Ausdruck „Heteroaryl“ bezieht sich auf einen aromatischen Ring, der wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält. Der Heteroarylring kann an einen oder mehrere Heteroarylringe, aromatische oder nicht-aromatische Kohlenwasserstoffringe oder Heterocycloalkylringe kondensiert oder in anderer Weise gebunden sein. Beispiele für Heteroarylgruppen umfassen zum Beispiel Pyridin, Furan, Thienyl, 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin und Pyrimidin. Bevorzugte Beispiele für Heteroarylgruppen umfassen Thienyl, Benzothienyl, Pyridyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyrimidyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Furanyl, Benzofuranyl, Dibenzofuranyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Isothiazolyl, Benzisothiazolyl, Trizolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Pyrazolyl und Benzopyrazolyl.

[0054] Die Verbindungen dieser Erfindung können ein asymmetrisches Kohlenstoffatom oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, so dass die Verbindungen in verschiedenen stereoisomeren Formen existieren können. Diese Verbindungen können zum Beispiel Racemate, chirale nicht-racemische Verbindungen oder Diastereomere sein. In diesen Fällen können die einzelnen Enantiomere, d. h. optisch aktive Formen, durch asymmetrische Synthese oder durch Auftrennung der Racemate erhalten werden. Eine Auftrennung der Racemate kann zum Beispiel durch herkömmliche Verfahren, z. B. Kristallisation in Gegenwart eines Auftrennungsmittels; Chromatographie unter Verwendung beispielsweise einer chiralen HPLC-Säule oder Derivatisieren des racemischen Gemisches mit einem Auftrennungsmittel bzw. Aufspaltungsmittel unter Bildung von Diastereomeren, Trennung der Diastereomere durch Chromatographie und Entfernung des Auftrennungsmittels unter Erzeugung der ursprünglichen Verbindung in enantiomer angereicherter Form, erfolgen. Ein beliebiges der obigen Verfahren kann wiederholt werden, um die enantiomere Reinheit einer Verbindung zu erhöhen.

[0055] Wenn die hierin beschriebenen Verbindungen olefinische Doppelbindungen oder andere Zentren der geometrischen Asymmetrie enthalten, und wenn nichts anderes spezifiziert ist, ist es beabsichtigt, dass die Verbindungen die cis-, trans-, Z- und E-Konfigurationen umfassen. Entsprechend sollen auch alle tautomeren Formen eingeschlossen sein.

[0056] Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können oral, topisch, parenteral, durch Inhalation oder Spray oder rektal in Dosierungseinheitsformulierungen verabreicht werden, welche herkömmliche nicht-toxische pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe, Adjuvantien und Vehikel enthalten. Der Ausdruck „parenteral“, wie er hierin verwendet wird, umfasst perkutane, subkutane, intravaskuläre (z. B. intravenöse), intramuskuläre oder intrathekale Injektions- oder Infusionstechniken und dergleichen. Außerdem wird eine pharmazeutische Formulierung bereitgestellt, die eine Verbindung der allgemeinen Formel II und einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff umfasst. Eine Verbindung oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel II können in Assoziation mit einem oder mehreren nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und/oder Adjuvantien, und wenn gewünscht anderen aktiven Ingredientien, vorliegen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Verbindungen der allgemein Formel I enthalten, können in einer Form sein, die zur oralen Verwendung geeignet ist, z. B. in Form von Tabletten, Pastillen, Lutschbonbons, wässrigen oder öligen Suspensionen, dispergierbaren Pulvern oder Granulaten, Emulsion, harten oder weichen Kapseln oder Sirupen oder Elixieren.

[0057] Zusammensetzungen, die für eine orale Verwendung bestimmt sind, können nach einem Verfahren, das auf dem Fachgebiet für die Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen bekannt ist, hergestellt werden und solche Zusammensetzungen können ein Mittel oder mehrere Mittel, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Süßungsmitteln, Aromatisierungsmitteln, Färbemitteln und Konservierungsmitteln, enthalten, um pharmazeutisch elegante und schmackhafte Präparate bereitzustellen. Tabletten enthalten das aktive Ingrediens im Gemisch mit nichttoxischen pharmazeutisch verträglichen Exzipientien, die für die Herstellung von Tabletten geeignet sind. Diese Exzipientien können zum Beispiel inerte Verdünnungsmittel, z. B. Calcium-

carbonat, Natriumcarbonat, Lactose, Calciumphosphat oder Natriumphosphat; Granulierungs- und Zerfallsförderungsmitteln, z. B. Maisstärke oder Alginsäure; Bindemittel, z. B. Stärke, Gelatine oder Akaziengummi, und Gleitmittel, z. B. Magnesiumstearat, Stearinsäure oder Talk sein. Die Tabletten können unbeschichtet sein oder können nach bekannten Techniken beschichtet sein. In einigen Fällen können solche Beschichtungen durch bekannte Techniken hergestellt werden, um einen Zerfall und eine Absorption im Gastrointestinaltrakt zu verzögern und dadurch über einen längeren Zeitraum eine anhaltende Wirkung bereitzustellen. Zum Beispiel kann ein Zeitverzögerungsmaterial, z. B. Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat, verwendet werden.

[0058] Formulierungen zur oralen Verwendung können auch als harte Gelatinekapseln, in denen das aktive Ingrediens mit einem inerten festen Verdünnungsmittel, zum Beispiel Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Kaolin, vermischt ist, oder als weiche Gelatinekapseln, in denen das aktive Ingrediens mit Wasser oder einem Ölmedium, zum Beispiel Ernussöl, flüssigem Paraffin oder Olivenöl, gemischt ist, präsentiert werden.

[0059] Formulierungen zur oralen Verwendung können auch als Lutschbonbons präsentiert werden.

[0060] Wässrige Suspensionen enthalten die aktiven Materialien im Gemisch mit Exzipientien, die für die Herstellung von wässrigen Suspensionen geeignet sind. Solche Exzipientien sind Suspendiermittel, zum Beispiel Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Tragacanthgummi und Akaziengummi; Dispergier- oder Netzmittel können natürlich vorkommendes Phosphatid, zum Beispiel Lecithin, oder Kondensationsprodukte eines Alkylenoxids mit Fettsäuren, zum Beispiel Polyoxyethylenstearat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit langkettigen aliphatischen Alkoholen, zum Beispiel Heptadecaethylenoxycetanol, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Partialestern, abgeleitet von Fettsäuren und einem Hexitol, zum Beispiel Polyoxyethylensorbitanmonooleat, oder Kondensationsprodukte von Ethylenoxid mit Partialestern, abgeleitet von Fettsäuren und Hexitolanhydriden, zum Beispiel Polyethylensorbitanmonooleat, sein. Die wässrigen Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel, zum Beispiel Ethyl- oder n-Propyl-p-hydroxybenzoat, ein oder mehrere Färbemittel, ein oder mehrere Aromatisierungsmittel und ein oder mehrere Süßungsmittel, zum Beispiel Saccharose oder Saccharin, enthalten.

[0061] Ölige Suspensionen können durch Suspendieren der aktiven Ingredientien in einem Pflanzenöl, zum Beispiel Erdnussöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnussöl, oder in einem Mineralöl, zum Beispiel flüssiges Paraffin, formuliert werden. Die öligen Suspensionen können ein Verdickungsmittel, zum Beispiel Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten. Süßungsmittel und Aromatisierungsmittel können zugesetzt werden, um schmackhafte orale Präparate bereitzustellen. Diese Zusammensetzungen können durch den Zusatz eines Antioxidans, zum Beispiel Ascorbinsäure, konserviert werden.

[0062] Dispergierbare Pulver und Körner bzw. Granulate, die für die Herstellung einer wässrigen Suspension durch die Zugabe von Wasser geeignet sind, stellen das aktive Ingrediens im Gemisch mit einem Dispergier- oder Netzmittel, Suspendiermittel und einem Konservierungsmittel oder mehreren Konservierungsmitteln bereit. Geeignete Dispergier- oder Netzmittel oder Suspendiermittel sind zum Beispiel diejenigen, die bereits oben genannt wurden. Zusätzliche Exzipientien, zum Beispiel Süßungsmittel, Aromatisierungs- und Färbemittel, können ebenfalls vorliegen.

[0063] Pharmazeutische Zusammensetzungen der Erfindung können auch in der Form von Öl-in-Wasser-Emulsionen vorliegen. Die ölige Phase kann ein Pflanzenöl oder ein Mineralöl oder Mischungen dieser sein. Geeignete Emulgiermittel können natürlich vorkommende Gummen, zum Beispiel Akaziengummi oder Tragacanthgummi, natürlich vorkommende Phosphatide, zum Beispiel Sojabohnenlecithin und Ester oder Partialester, abgeleitet von Fettsäuren und Hexitanhydriden, zum Beispiel Sorbitanmonooleat, und Kondensationsprodukte der genannten Partialester mit Ethylenoxid, zum Beispiel Polyoxyethylensorbitanmonooleat, sein. Die Emulsionen können auch Süßungsmittel und Aromatisierungsmittel enthalten.

[0064] Sirupe und Elixiere können mit Süßungsmitteln, zum Beispiel Glycerin, Propylenglykol, Sorbit, Glucose oder Saccharose, formuliert werden. Solche Formulierungen können auch ein Demulcens, ein Konservierungsmittel und Aromatisierungs- und Färbemittel enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in der Form einer sterilen injizierbaren wässrigen oder öligen Suspension sein. Diese Suspension kann entsprechend dem Stand der Technik unter Verwendung geeigneter Dispergier- oder Netzmittel und Suspendiermittel, die oben genannt wurden, formuliert werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht-toxischen parenteral verträglichen Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel, zum Beispiel eine Lösung in 1,3-Butandiol, sein. Unter den verträglichen Vehikeln und Lösungsmitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer's-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung.

Zusätzlich werden herkömmlicherweise sterile fette die als Lösungsmittel oder Suspensionsmedium verwendet. Zu diesem Zweck kann ein beliebiges mildes fettes Öl (bland fixed oil), einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride, verwendet werden. Außerdem finden Fettsäuren, zum Beispiel Ölsäure, bei der Herstellung von injizierbaren Zubereitungen Verwendung.

[0065] Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können auch in der Form von Suppositorien, zum Beispiel zur rektalen Verabreichung des Wirkstoffs, verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Vermischen des Wirkstoffs mit einem geeigneten nichtreizenden Exzipiens, das bei Normaltemperatur fest ist, bei der Rektaltemperatur aber flüssig ist und daher im Rektum unter Freisetzung des Wirkstoffs schmelzen wird, hergestellt werden. Solche Materialien umfassen Kakaobutter und Polyethylenglykole.

[0066] Verbindungen der allgemeinen Formel II können parenteral in einem sterilen Medium verabreicht werden. Der Wirkstoff kann in Abhängigkeit von dem Vehikel und der Konzentration, die verwendet werden, in dem Vehikel entweder suspendiert oder gelöst sein. Vorteilhafterweise können Adjuvantien, zum Beispiel Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und Puffermittel, in dem Vehikel gelöst sein.

[0067] Für Krankheiten des Auges oder anderer äußerer Gewebe, zum Beispiel Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topisches Gel, Spray, Salbe oder Creme oder als Suppositorium, enthaltend die aktiven Ingredientien in einer Gesamtmenge von zum Beispiel 0,075 bis 30% G/G, vorzugsweise 0,2 bis 20% G/G und am bevorzugtesten von 0,4 bis 15% G/G, angewendet. Bei Formulierung in einer Salbe können die aktiven Ingredientien entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Salbengrundlage verwendet werden.

[0068] Alternativ können die aktiven Ingredientien mit einer Öl-in-Wasser-Cremegrundlage zu einer Creme formuliert werden. Wenn gewünscht, kann die wässrige Phase der Cremegrundlage zum Beispiel mindestens 30% G/G eines mehrwertigen Alkohols, zum Beispiel Propylenglykol, Butan-1,3-diol, Mannit, Sorbit, Glycerin, Polyethylenglykol und Gemische davon, umfassen. Die topische Formulierung kann wünschenswert eine Verbindung umfassen, die die Absorption oder Penetration des aktiven Ingredients durch die Haut oder andere befallene Bereiche verstärkt. Beispiele für solche dermalen Penetrationsverstärker umfassen Dimethylsulfoxid und verwandte Analoga. Die Verbindungen dieser Erfindung können auch durch eine transdermale Vorrichtung verabreicht werden. Vorzugsweise wird eine topische Verabreichung unter Verwendung eines Pflasters, entweder des Reservoir- oder porösen Membran-Typs, oder einer festen Matrixvarietät erreicht werden. In jedem Fall wird das aktive Mittel kontinuierlich aus dem Reservoir oder den Mikrokapseln durch eine Membran in den für das aktive Mittel permeablen Kleber abgegeben, welcher mit der Haut oder Schleimhaut des Empfängers in Kontakt ist. Wenn das aktive Mittel durch die Haut absorbiert wird, wird ein kontrollierter und vorbestimmter Fluss des aktiven Mittels an den Empfänger verabreicht. Im Fall von Mikrokapseln kann das Einkapselungsmittel auch als die Membran fungieren. Das transdermale Pflaster kann die Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittelsystem mit einem Klebesystem, zum Beispiel eine Acrylemulsion und ein Polyesterpflaster, umfassen. Die ölige Phase der Emulsionen dieser Erfindung kann aus bekannten Ingredientien in einer bekannten Art bestehen. Während die Phase lediglich einen Emulgator umfassen kann, kann sie ein Gemisch aus wenigstens einem Emulgator mit einem Fett, einem Öl oder mit sowohl einem Fett als auch einem Öl umfassen. Vorzugsweise ist ein hydrophiler Emulgator zusammen mit einem lipophilen Emulgator, welcher als Stabilisator wirkt, enthalten. Es ist auch bevorzugt, dass sowohl ein Öl als auch ein Fett enthalten ist. Der Emulgator (die Emulgatoren) bilden zusammen mit einem Stabilisator (Stabilisatoren) oder ohne Stabilisator(en) das sogenannte emulgierende Wachs, und das Wachs bildet zusammen mit dem Öl und Fett die sogenannte emulgierende Salbengrundlage, welche die ölige dispergierte Phase der Cremeformulierungen bildet. Emulgatoren und Emulsionsstabilisatoren, die zur Verwendung in der Formulierung der vorliegenden Erfindung geeignet sind, umfassen unter anderem Tween 60, Span 80, Cetostearylalkohol, Myristylalkohol, Glycerylmonostearat und Natriumlaurylsulfat. Die Auswahl geeigneter Öle oder Fette für die Formulierung basiert auf der Erreichung der gewünschten kosmetischen Eigenschaften, da die Löslichkeit der aktiven Verbindung in den meisten Ölen, die in pharmazeutischen Emulsionsformulierungen verwendet werden können, sehr gering ist. So sollte die Creme vorzugsweise ein nicht-fettiges, nicht-färbendes und (ab)waschbares Produkt mit geeigneter Konsistenz, um eine Leckage aus Tuben oder anderen Behältern zu vermeiden, sein. Geradkettige oder verzweigte ein- oder zweibasige Alkylester, zum Beispiel Diisoadipat, Isocetylstearat, Propylenglykoldiester von Kokosnussfettsäuren, Isopropylmyristat, Decyloleat, Isopropylpalmitat, Butylstearat, 2-Ethylhexylpalmitat, oder eine Mischung von verzweigtekettigen Estern kann verwendet werden. Diese können in Abhängigkeit von den verlangten Eigenschaften allein oder in Kombination eingesetzt werden. Alternativ können Lipide mit hohem Schmelzpunkt, zum Beispiel weißes Weichparaffin und/oder flüssiges Paraffin oder andere Mineralöle, verwendet werden.

[0069] Formulierungen, die für eine topische Verabreichung an das Auge geeignet sind, umfassen auch Augentropfen, in denen die aktiven Ingredientien in einem geeigneten Trägerstoff, speziell in einem wässrigen Lösungsmittel für die aktiven Ingredientien, gelöst oder suspendiert sind. Die antinflammatorischen aktiven Ingredientien liegen in solchen Formulierungen vorzugsweise in einer Konzentration von 0,5 bis 20%, vorteilhafterweise von 0,5 bis 10% und insbesondere von etwa 1,5% G/G vor. Für therapeutische Zwecke werden die aktiven Verbindungen dieser Kombinationserfindung üblicherweise mit einem Adjuvans oder mehreren Adjuvantien, das/die für den angegebenen Verabreichungsweg geeignet ist/sind, kombiniert. Bei Verabreichung per os können die Verbindungen mit Lactose, Saccharose, Stärkepulver, Celluloseestern von Alkansäuren, Cellulosealkylestern, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Magnesiumoxid, Natrium- und Calciumsalzen von Phosphor- und Schwefelsäure, Gelatine, Akaziengummi, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon und/oder Polyvinylalkohol vermischt werden und dann für eine zweckmäßige Verabreichung tablettiert oder eingekapselt werden. Solche Kapseln oder Tabletten können eine Formulierung zur kontrollierten Freisetzung enthalten, wie sie in einer Dispersion von aktiver Verbindung in Hydroxypropylmethylcellulose bereitgestellt werden kann. Formulierungen zur parenteralen Verabreichung können in der Form von wässrigen oder nicht-wässrigen isotonischen sterilen Injektionslösungen oder -suspensionen sein. Diese Lösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern oder Körnchen, die einen oder mehrere der Trägerstoffe oder Verdünnungsmittel, die zur Verwendung in den Formulierungen zur oralen Verabreichung genannt wurden, haben, hergestellt werden. Die Verbindungen können in Wasser, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethanol, Maisöl, Baumwollsaamenöl, Erdnussöl, Sesamöl, Benzylalkohol, Natriumchlorid und/oder verschiedenen Puffer gelöst werden. Andere Adjuvantien und Verabreichungsmodi sind auf dem pharmazeutischen Gebiet gut und in großem Umfang bekannt.

[0070] Dosierungslevel in der Größenordnung von etwa 0,1 mg bis etwa 140 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag sind in der Behandlung der oben angegebenen Zustände (etwa 0,5 mg bis etwa 7 g pro Patient pro Tag) einsetzbar. Die Menge an aktivem Ingrediens, die mit den Trägerstoffmaterialien unter Herstellung einer Einzeldosierungsform kombiniert werden kann, wird in Abhängigkeit von dem behandelten Wirt und dem bestimmten Verabreichungsmodus variieren. Dosierungseinheitsformen werden im Allgemeinen zwischen etwa 1 mg und etwa 500 mg eines aktiven Ingrediens enthalten. Die tägliche Dosis kann in einer bis vier Dosen pro Tag verabreicht werden. Im Fall von Hauterkrankungen kann es vorteilhaft sein, ein topisches Präparat von Verbindungen dieser Erfindung zwei- bis viermal pro Tag auf den betroffenen Bereich anzuwenden bzw. aufzutragen.

[0071] Es wird allerdings einzusehen sein, dass der spezifische Dosislevel für einen bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren, einschließlich der Aktivität der spezifischen verwendeten Verbindung, dem Alter, dem Körpergewicht, der allgemeinen Gesundheit, dem Geschlecht, der Ernährung, der Verabreichungszeit, dem Verabreichungsweg und der Ausscheidungsrate, der Wirkstoffkombination und der Schwere der bestimmten Erkrankung, die einer Therapie unterliegt, abhängen wird.

[0072] Zur Verabreichung an nicht-menschliche Tiere kann die Zusammensetzung auch dem Tierfutter oder dem Trinkwasser zugesetzt werden. Es kann zweckmäßig sein, die Tierfutter- und Trinkwasserzusammensetzungen so zu formulieren, dass das Tier eine therapeutisch geeignete Menge der Zusammensetzung zusammen mit seiner Nahrung aufnimmt. Es kann auch zweckmäßig sein, die Zusammensetzung als Vormischung für eine Zugabe zu dem Futter oder zu Trinkwasser zu präsentieren. Bevorzugte nicht-menschliche Tiere umfassen domestizierte Tiere.

[0073] Wie oben betont wurde, werden auch Verfahren und Zusammensetzungen für eine Kombinationstherapie von Diabetes Typ I und Typ II beschrieben. Nach einem derartigen Aspekt werden Verfahren der Verwendung von Verbindungen der Formel II in Kombination mit einem oder mehreren angiotensinumwandelnden Enzym (ACE)-Inhibitor(en) zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils bei Patienten, die Syndrom X oder Diabetes II (nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus) haben oder dafür anfällig sind, beschrieben. Diese Verfahren können auch als zur Verringerung von Risikofaktoren für eine Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzanfall bei Diabetikern Typ II charakterisiert werden.

[0074] Diese Verfahren umfassen die Verringerung von Hyperlipidämie bei Patienten, die Syndrom X oder Diabetes II haben oder dafür anfällig sind. Diese Verfahren umfassen Verfahren, die die Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Blutspiegel senken und die High-Density-Lipoprotein (HDL)-Blutspiegel erhöhen. Die Verfahren hierin können außerdem als zur Inhibierung, Prävention oder Verringerung von Atherosklerose bei Diabetikern Typ II oder zur Verringerung der Risikofaktoren dafür nützlich charakterisiert werden.

[0075] Diese Verfahren umfassen auch die Senkung der Blutspiegel von freier Fettsäure und der Triglyceridspiegel bei Diabetikern Typ II.

[0076] Unter den ACE-Inhibitoren, die mit der hierin beschriebenen Erfindung verwendet werden können, sind Quinapril, Ramipril, Verapamil, Captopril, Diltiazem, Clonidin, Hydrochlorthiazid, Benazepril, Pyrazosin, Fosinopril, Lisinopril, Atenolol, Enalapril, Perindopril, Perindopril-tert.-butylamin, Trandolapril und Moexipril oder eine pharmazeutische verträgliche Salzform von einer oder mehreren dieser Verbindungen.

[0077] Beschrieben werden auch Verfahren zur Verwendung von PTPase-Inhibitoren der Formel II zur Verbesserung des kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Risikoprofils bei Patienten, die Diabetes Typ II (nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus) haben oder dafür anfällig sind, vorzugsweise bei humanen Diabetikern Typ II oder einem Patienten, der Syndrom X hat oder dafür anfällig ist. Diese Verfahren können auch als Reduzierung von Risikofaktoren für eine Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzanfall bei einem Diabetiker Typ II oder einem Patienten, der Syndrom X hat oder dafür anfällig ist, charakterisiert sein.

[0078] Beschrieben werden auch Verfahren der Verwendung einer pharmakologischen Kombination von einem oder mehreren PTPase-inhibierenden Mittel(n), einem oder mehreren Biguanidmittel(n) und gegebenenfalls einem oder mehreren Sulfonylharnstoffmittel(n) für die Behandlung von Diabetes Typ II oder Syndrom X bei einem Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf. Beschrieben werden auch Verfahren zur Verwendung dieser Mittel, um metabolische Störungen, die durch Insulinresistenz oder Hyperglykämie vermittelt werden, bei einem Patienten zu behandeln oder zu inhibieren, welcher Bedarf dafür hat. Beschrieben wird auch ein Verfahren zur Modulierung der Blutglucosespiegel bei einem Patienten, der einer solchen bedarf.

[0079] Jedes dieser Verfahren umfasst das Verabreichen an einen Patienten, der einer solchen bedarf, von pharmazeutisch wirksamen Mengen an:

- a) einem PTPase-inhibierenden Mittel der Formel II; und
- b) einem Biguanidmittel; und
- c) gegebenenfalls einem Sulfonylharnstoffmittel.

[0080] Biguanidmittel, die mit dieser Erfindung verwendbar sind, umfassen Metformin und seine pharmazeutisch verträglichen Salzformen. Sulfonylharnstoffmittel, die für die Verfahren und Kombinationen, die beschrieben werden, verwendbar sind, können aus der Gruppe von Glyburid, Glyburid, Glipizid, Glimepirid, Chlorpropamid, Tolbutamid oder Tolazamid oder einer pharmazeutisch verträglichen Salzform dieser Mittel ausgewählt werden.

[0081] Diese Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren der Verwendung von PTPase-Inhibitoren der Formel II in Kombination mit einem oder mehreren α -Glucosidase-Inhibitoren, zum Beispiel Miglitol oder Acarbose, zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils bei Patienten, die Syndrom X oder Diabetes Typ II (nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus) haben oder dafür anfällig sind, vorzugsweise bei humanen Diabetikern Typ II, bereit. Diese Verfahren können auch als Reduzierung von Risikofaktoren für Herzerkrankungen, Schlaganfall oder Herzattacke bei einem Patienten, der einer solchen bedarf, charakterisiert werden.

[0082] Diese Verfahren umfassen die Reduzierung von Hyperlipidämie bei Diabetikern Typ II, einschließlich Verfahren bei Diabetikern Typ II zur Senkung der Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Blutspiegel und zur Erhöhung der High-Density-Lipoprotein (HDL)-Blutspiegel. Die Verfahren hierin können außerdem als verwendbar zur Inhibierung, Prävention oder Verringerung von Atherosklerose bei einem Diabetiker Typ II oder einem Patienten, der Syndrom X hat oder dafür anfällig ist, oder der Risikofaktoren für eines hat, charakterisiert werden.

[0083] Diese Verfahren umfassen auch die Senkung der freien Fettsäure-Blutspiegel und Triglyceridspiegel bei Diabetikern Typ II oder bei einem Patienten, der Syndrom X hat oder dafür anfällig ist.

[0084] Unter den α -Glucosidaseinhibitoren, die mit der hierin beschriebenen Erfindung verwendet werden können, sind Miglitol oder Acarbose oder eine pharmazeutisch verträgliche Salzform einer oder mehrerer dieser Verbindungen.

[0085] Beschrieben werden auch Verfahren zur Verwendung eines PTPase-Inhibitors der Erfindung und eines Sulfonylharnstoffmittels für die Behandlung von Syndrom X oder Diabetes Typ II und zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikoprofils bei Patienten, die diese Krankheiten haben oder für diese Krankheiten anfällig sind. Diese Verfahren können auch als die Reduzierung von Risikofaktoren bei solchen Patienten für Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzattacke bei einem Diabetiker Typ II charakterisiert werden. Solche Verfahren umfassen die Reduzierung von Hyperlipidämie bei einem Patienten, der Syndrom X oder Diabetes Typ II hat oder dafür anfällig ist, und umfassen Verfahren für die Senkung der Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Blut-

spiegel, High-Density-Lipoprotein (HDL)-Blutspiegel und der Gesamtblut-Lipoproteinspiegel. Die Verfahren können außerdem als inhibierend, verhindernd oder verringernd von Atherosklerose bei Patienten, die Syndrom X oder Diabetes Typ II haben oder anfällig dafür sind, oder der Risikofaktoren dafür charakterisiert werden. Solche Verfahren umfassen außerdem die Senkung der freien Fettsäure-Blutspiegel und Triglyceridspiegel bei solchen Patienten.

[0086] Repräsentative Sulfonylharnstoffmittel umfassen Glipizid, Glyburid (Glibenclamid), Chlorpropamid, Tolbutamid, Tolazamid und Glimepirid oder die pharmazeutisch verträglichen Salzformen davon.

[0087] Außerdem stellt die Erfindung Kombinationen eines PTPase-Inhibitors der Erfindung und wenigstens eines Thiazolidindion-Mittels bereit. Solche Kombinationen sind zur Behandlung, Inhibierung oder Erhaltung von Syndrom X oder Diabetes Typ II bei Patienten, die einer solchen Behandlung bedürfen, verwendbar. Dementsprechend werden Verfahren unter Verwendung solcher Kombinationen beschrieben. So sind die Verbindungen der Erfindung für die Herstellung dieser Mittel zur Behandlung oder Inhibierung von metabolischen Störungen, die durch Insulinresistenz oder Hyperglykämie vermittelt werden, bei Patienten, die einer solchen bedürfen, nützlich. Diese Erfindung kann außerdem verwendet werden, um die Blutglucosespiegel bei einem Patienten, der dies benötigt, zu modulieren.

[0088] Jedes dieser Verfahren umfasst ein Verabreichen von pharmazeutisch wirksamen Mengen an:

- a) einem Thiazolidindionmittel, zum Beispiel ausgewählt aus der Gruppe von Pioglitazon und Rosiglitazon oder einer pharmazeutisch verträglichen Salzform dieser Mittel; und
- b) einer Verbindung der Formel II an einen Patienten, der solcher bedarf.

[0089] Die Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren bereit, die PTPase-Inhibitoren in Kombination mit einem antilipämischen Mittel oder mehreren antilipämischen Mitteln verwenden. Solche Verfahren und Zusammensetzungen sind zur Verbesserung der kardiovaskulären Risikoprofile bei Patienten, die Diabetes Typ II (nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus) haben oder dafür anfällig sind, vorzugsweise bei Diabetikern Typ II oder mit Syndrom X, bereit. Diese Verfahren umfassen auch eine Reduzierung der Risikofaktoren für Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzattacke bei einem Diabetiker Typ II oder einem Patienten, der Syndrom X hat oder anfällig dafür ist. Solche Verfahren umfassen ferner die Reduzierung von Hyperlipidämie bei Diabetikern Typ II, einschließlich Verfahren zur Senkung der Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Blutspiegel und zur Erhöhung der High-Density-Lipoprotein (HDL)-Blutspiegel bei Diabetikern Typ II. Diese Zusammensetzungen und Verfahren sind auch zur Inhibierung, Prävention oder Reduzierung von Atherosklerose bei einem Diabetiker Typ II oder einem Patienten, der Syndrom X hat oder anfällig dafür ist, oder der Risikofaktoren dafür verwendbar. In diesem Aspekt sind die Zusammensetzungen und Verfahren zur Senkung der freien Fettsäure-Blutspiegel und der Triglyceridspiegel bei Diabetikern Typ II oder bei Patienten, die Syndrom X haben oder dafür anfällig sind, einsetzbar.

[0090] Repräsentative antilipämische Mittel, die auch als antihyperlipidämische Mittel bekannt sind, die zur Verwendung in der Erfindung geeignet sind, sind Gallensäure-Sequestriermittel, Fibrinsäurederivate, HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren und Nicotinsäureverbindungen. Gallensäure-Sequestriermittel, die mit dieser Erfindung verwendbar sind, umfassen Colestipol und Colesevelam und deren pharmazeutisch verträgliche Salzformen. Fibrinsäurederivate, die mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, umfassen Clifofibrat, Gemfibrozil und Fenofibrat. HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, auch bekannt als Statine, die mit dieser Erfindung einsetzbar sind, umfassen Cerivastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin oder die pharmazeutisch verträglichen Salzformen davon. Niacin ist ein Beispiel einer Nicotinsäureverbindung, die mit den beschriebenen Verfahren verwendet werden kann. Verwendbar sind auch Lipase-inhibierende Mittel, zum Beispiel Orlistat.

[0091] Diese Erfindung stellt auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Kombination einer Verbindung der Formel II und eines Aldose-Reduktaseinhibitors (ARI) sind. Solche Kombinationen sind in Verfahren zur Behandlung, Inhibierung oder Prävention von Diabetes Typ II oder seinen verwandten und assoziierten Symptomen, Störungen und Krankheiten einsetzbar. Diese Verfahren umfassen das Verabreichen einer pharmazeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, die eine Kombination von pharmazeutisch wirksamen Mengen einer Verbindung der Formel II und eines ARI umfasst, an einen Patienten, der einer solchen Therapie bedarf. Diese Zusammensetzungen und Verfahren sind für die Behandlung, Prävention oder Inhibierung von diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Retinopathie, Keratopathie, diabetischer Uveitis, Katarakten verwendbar.

[0092] Repräsentative geeignete ARIs werden in den U.S. Patenten Nrn. 6,420,426 und 6,214,991 offenbart.

[0093] Kombinationen der Verbindungen der Formel II und eines ARI sind auch zur Inhibierung oder Reduzierung von Risikofaktoren für Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzattacke bei einem Diabetiker Typ II verwendbar. Daher ist die Erfindung in diesem Aspekt zur Reduzierung von Hyperlipidämie und/oder der Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Blutspiegel bei Diabetikern Typ II verwendbar. In diesem Aspekt sind auch Verfahren zur Inhibierung, Prävention oder Reduzierung von Atherosklerose oder der Risikofaktoren dafür bei Diabetikern Typ II eingeschlossen. Dieser Aspekt umfasst eine Senkung der freien Fettsäure-Blutspiegel und der Triglyceridspiegel.

[0094] Beschrieben werden auch Verfahren, die eine Verbindung der Formel I und Insulin(e) für die Behandlung von Diabetes Typ I oder Typ II verwenden. Dementsprechend stellt die Erfindung eine Kombinationstherapie bereit, d. h. in der eine Verbindung der Formel II in Kombination mit Insulin verabreicht wird. Eine solche Kombinationstherapie umfasst eine gleichzeitige oder sequentielle Verabreichung der Verbindung der Formel II und Insulin. Die Insulin(e), die in diesem Aspekt verwendbar sind, umfassen sowohl natürlich vorkommende als auch synthetische Insuline.

[0095] Insuline, die mit den hierin offenbarten Verfahren und Kombinationen einsetzbar sind, umfassen schnell wirkende Insuline, intermediär wirkende Insuline, lang wirkende Insuline und Kombinationen von intermediär und schnell wirkenden Insulinen.

[0096] Schnell wirkende, im Handel verfügbare Insulinprodukte umfassen HUMALOG® Brand Lispro Injection (rDNA-Herkunft); HUMULIN® Regular Human Injection, USP [rDNA-Herkunft]; REGULAR ILETIN® II (Insulininjektion, USP, gereinigtes Schweineinsulin), erhältlich von Eli Lilly and Co.; und NOVALIN® Human Insulin Injection und VENOSULIN® BR Buffered Regular Human Injection, jeweils erhältlich von Novo Nordisk Pharmaceuticals.

[0097] Im Handel erhältliche intermediär wirkende Insuline, die mit dieser Erfindung verwendbar sind, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, HUMULIN® L brand LENTE®, humanes Insulin [rDNA-Herkunft]-Zinksuspension, HUMULIN® N NPH, humanes Insulin [rDNA-Herkunft]-Isophansuspension, LENTE® ILETIN.RTM. II-Insulin-Zinksuspension, USP, gereinigtes Schweineinsulin und NPH ILETIN® II, Isophan-Insulin-Suspension, USP, gereinigtes Schweineinsulin, erhältlich von Eli Lilly and Company, LANTUS®, Insulinglargin [rDNA-Herkunft]-Injektion, erhältlich von Aventis Pharmaceuticals, und NOVOLIN L LENTE®, humanes Insulin-Zink-Suspension (Herkunft rekombinante DNA) und NOVOLIN® N NPH, humanes Insulin-Isophan-Suspension (Herkunft rekombinante DNA), Produkte, die von Novo Nordisk Pharmaceutical, Inc., Princeton N.J. erhältlich sind.

[0098] Mit den hierin offenbarten Verfahren und Formulierungen verwendbar sind auch Kombinationen aus intermediär und schnell wirkendem Insulin, zum Beispiel HUMALOG® Mix 75/25 (75% Insulin-Lispro-Protamin-Suspension und 25% Insulin-Lispro-Injektion), HUMULIN® 50/50 (50% humanes Insulin-Isophan-Suspension und 50% humanes Insulin-Injektion) und HUMULIN® 70/30 (70% humanes Insulin-Isophan-Suspension und 30% humanes Insulin-Injektion), jeweils erhältlich von Eli Lilly and Company. Verwendbar ist auch die Reihe NOVALIN® 70/30 (70% NPH, humanes Insulin-Isophan-Suspension und 30% Regular, Human Insulin Injektion) von Kombinationsprodukten, die von Novo Nordisk Pharmaceuticals erhältlich sind.

[0099] Ein im Handel erhältliches lang wirkendes Insulin für die hierin offenbarte Verwendung ist HUMULIN® U Ultralente®, humanes Insulin [rDNA-Herkunft]-gestreckte Zinksuspension, erhältlich von Eli Lilly and Company.

[0100] In den in der vorliegenden Anmeldung offenbarten Verfahren sind auch Insulin-Inhalationsprodukte, zum Beispiel EXUBERA®, Insulin-Inhalationsprodukt, entwickelt von Pfizer Inc. und Aventis SA.

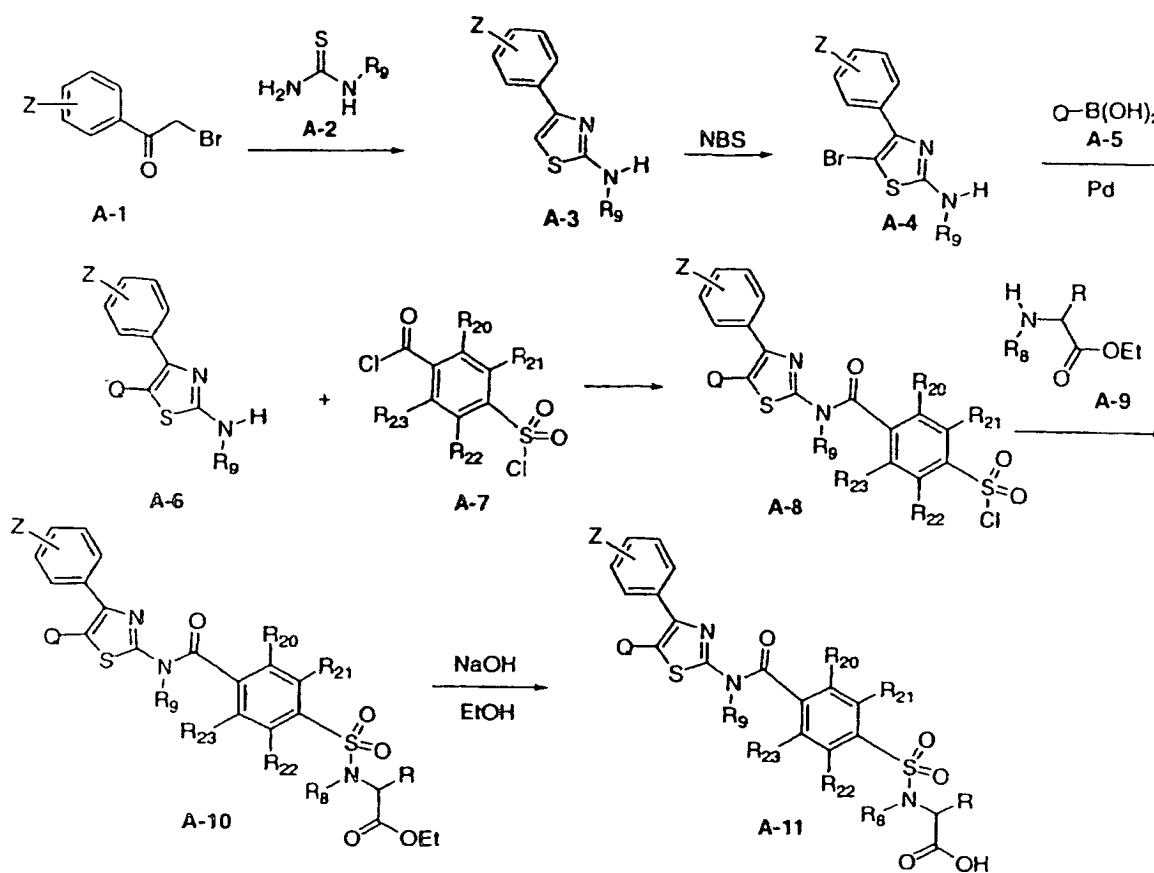
[0101] Jedes dieser Insulinprodukte kann nach den Anweisungen eines Arztes unter Verwendung von Verabreichungen, Dosierungen und Dosierungsplänen, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, zum Beispiel jene, die für jedes Produkt in Physicians' Desk Reference, 55 Ausgabe, 2001, veröffentlicht von Medical Economics Company, Inc. in Montvale, N.J., veröffentlicht sind, verabreicht werden. Nach diesem Aspekt werden zum Beispiel Verfahren zur Verbesserung der kardiovaskulären und zerebrovaskulären Risikoprofile bei Patienten, die Diabetes Typ I oder Typ II (nicht-Insulin-abhängiger Diabetes mellitus) haben oder dafür anfällig sind, vorzugsweise bei humanen Diabetikern Typ II, beschrieben. Diese Verfahren können auch als Inhibierung oder Reduzierung von Risikofaktoren für Herzerkrankung, Schlaganfall oder Herzanfall bei einem Diabetiker Typ II charakterisiert werden.

[0102] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch Verwendung bekannter chemischer Re-

aktionen und Verfahren hergestellt werden. Repräsentative Verfahren zum Synthetisieren von Verbindungen der Erfindung werden unten präsentiert. Es ist einzusehen, dass die Natur der Substituenten, die für die gewünschte Targetverbindung erforderlich sind, oft das bevorzugte Syntheseverfahren bestimmt. Alle variablen Gruppen dieser Verfahren sind wie in der allgemeinen Beschreibung beschrieben, wenn sie nicht unten spezifisch definiert sind.

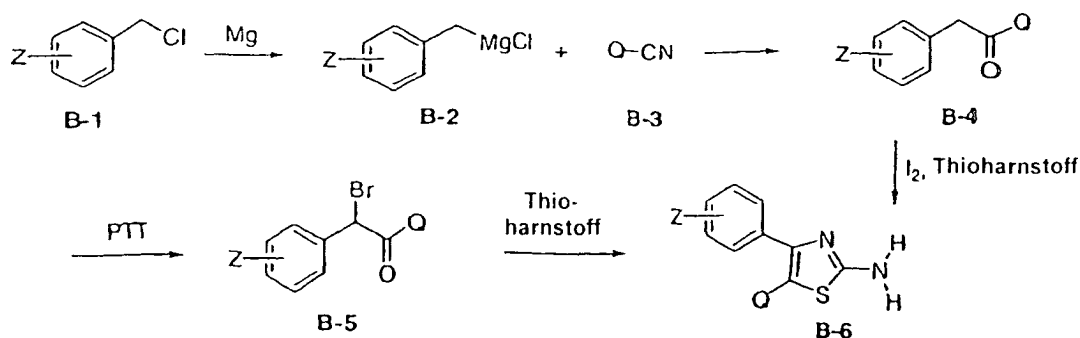
Herstellungsverfahren

[0103] Verbindungen der Erfindung, in denen A in der Formel II ein Thiazol ist und L_2 -C(O)N(R₉)- ist, können zweckmäßigerweise aus einem substituierten 2-Bromacetophenon unter Verwendung des allgemeinen Schemas A, das unten angegeben ist, hergestellt werden. In diesem Verfahren wird das gewünschte 2-Bromacetophenon A-1 mit Thioharnstoff A-2 in einem alkoholischen Lösungsmittel unter Bildung des Thiazolprodukts A-3 cyclisiert. Eine anschließende Bromierung mit NBS, gefolgt von einer Kopplung mit einer Q-Boronsäure liefert das Intermediat A-6. Wenn die Boronsäure nicht leicht verfügbar ist, können andere metallische Intermediate, zum Beispiel das Zinn- oder Zinkreagens, verwendet werden. Das 2-Aminothiazol kann dann unter Verwendung von Standardbedingungen an das gewünschte Säurechlorid A-7 gekoppelt werden. Das resultierende Sulfonylchlorid A-8 kann anschließend durch Behandlung mit einer Base wie Triethylamin oder Pyridin in DMF oder Dichlormethan an den Aminosäureester A-9 gekoppelt werden. Das gekoppelte Produkt A-10 kann dann durch Behandlung mit wässrigem NaOH in einem Lösungsmittel wie THF oder Ethanol zu der Targetverbindung A-11 hydrolysiert werden.



Schema A

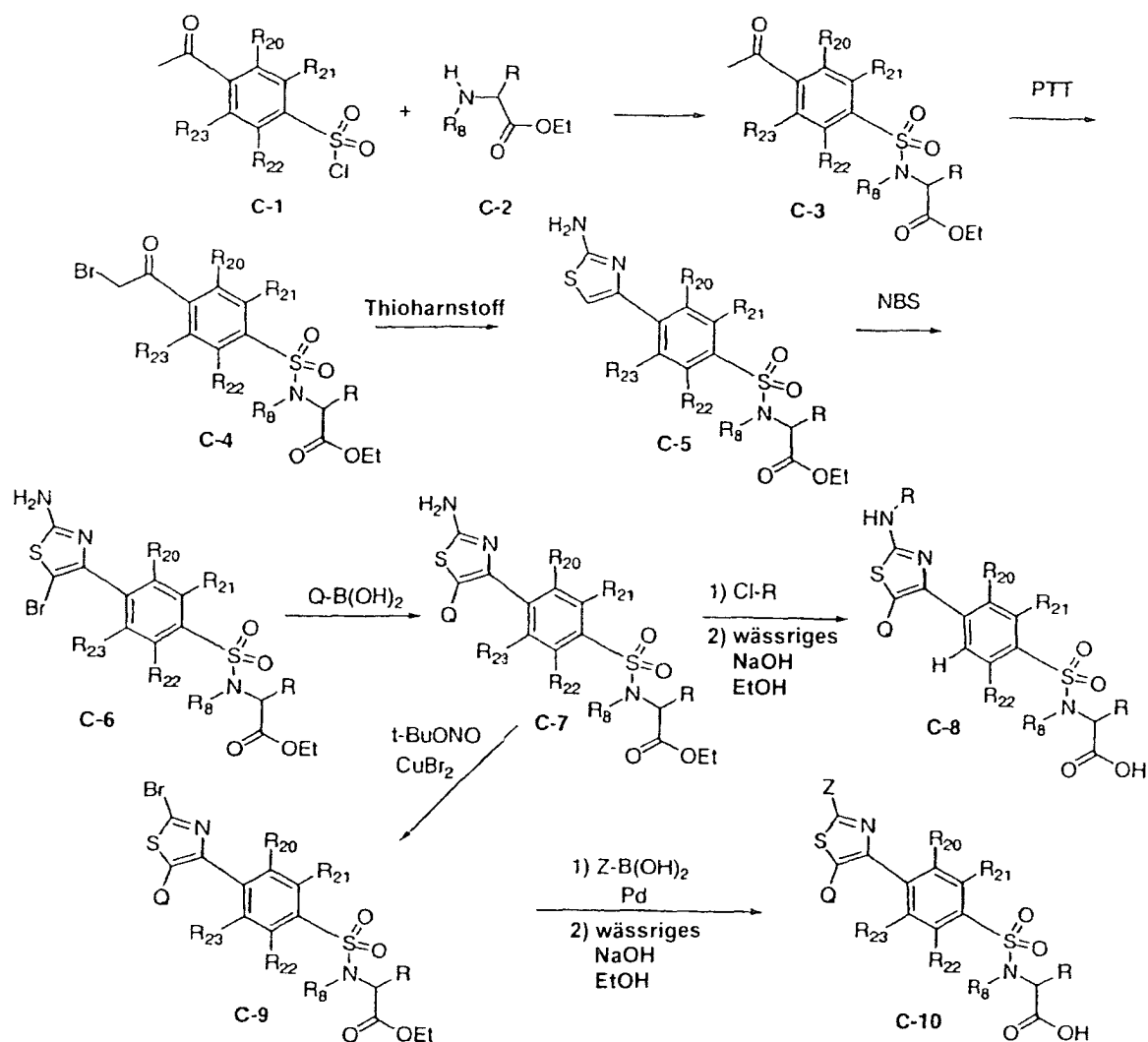
[0104] Ein alternatives Verfahren zur Herstellung des 4,5-disubstituierten 2-Aminothiazol-Intermediats ist in Schema B ausgeführt. Hier wird ein substituiertes Benzylchlorid oder -bromid B-1 mit Magnesium unter Bildung des entsprechenden Grignard-Reagenses B-2 behandelt. Eine anschließende Behandlung mit Nitril B-3, gefolgt von einer Säurehydrolyse ergibt Keton B-4. Eine Bromierung mit PTT und anschließende Cyclisierung mit Thioharnstoff ergibt das gewünschte Aminothiazol-Intermediat B-6. Alternativ kann Keton B-4 durch Behandlung mit Iod und Thioharnstoff direkt in Thiazol B-6 umgewandelt werden.



Schema B

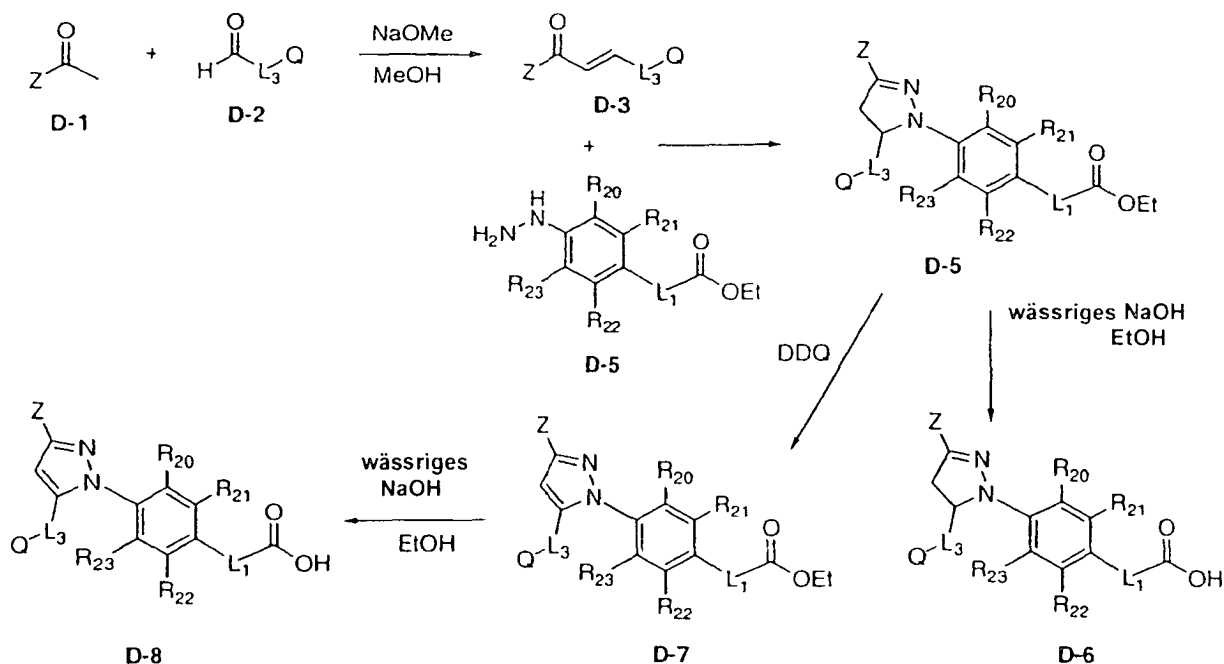
[0105] Verbindungen der Erfindung, in denen A in Formel II ein Thiazol ist und L₂ und L₃ Bindungen sind, können aus einem substituierten 2-Bromacetophenon unter Verwendung des unten angegebenen allgemeinen Schemas C hergestellt werden.

[0106] In diesem Verfahren wird Sulfonylchlorid C-1 an Aminoalkylsäure C-2 gekoppelt, wodurch das Sulfonylamid erhalten wird. Eine Behandlung von Methylketon C-3 mit PTT, gefolgt von Thioharnstoff, ergibt 2-Aminothiazol C-5. Eine Bromierung in der 5-Position mit NBS ergibt Bromid C-6, welches an eine Vielzahl von Q-Gruppen gekoppelt werden kann (C-7). Für diese Kopplungsreaktion können viele mögliche Verfahren eingesetzt werden. Einige der gängigsten Verfahren verwenden eine Aryl- oder Heteroaryl-Boronsäure, Zinn- oder Zinkreagens mit einem Palladiumkatalysator. Die Aminogruppe an dem Thiazol-Intermediat C-7 kann unter Verwendung einer Vielzahl von Alkylierungs- oder Acylierungsreaktionen funktionalisiert werden. Eine nachfolgende Hydrolyse dieser Intermediate ergibt die Targetverbindungen C-8. Alternativ kann Intermediat C-7 mit t-BuONO und CuBr₂ behandelt werden, wodurch das entsprechende Bromid (C-9) erhalten wird, welches modifiziert werden kann, wie es früher beschrieben wurde, um die Targetverbindungen C-10 zu ergeben.



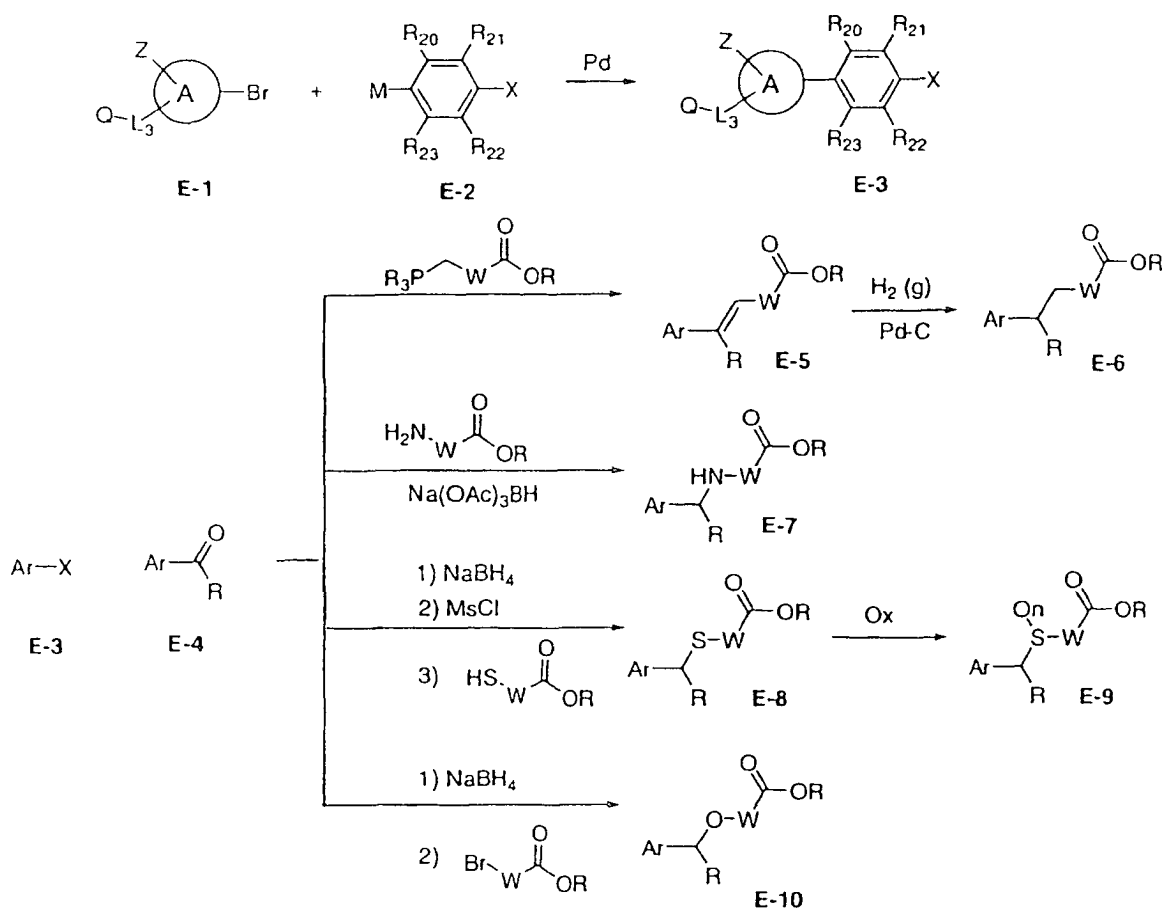
Schema C

[0107] Verbindungen der Erfindung, worin A ein substituiertes Pyrazol oder Pyrazolin ist und L, eine Bindung ist, können typischerweise unter Verwendung der in Schema D beschriebenen Chemie hergestellt werden. Hier machen Methylketon D-1 und Aldehyd D-2 eine Aldolkondensation durch und bilden ein α,β -ungesättigtes Keton D-3, wenn sie mit einem Natriumalkoxid in einem Alkohol-Lösungsmittel behandelt werden. Das Intermediat D-3 kann anschließend mit einem geeignet substituierten Hydrazin D-4 cyclisiert werden, wodurch das Pyrazolinprodukt D-5 erhalten wird. Eine Hydrolyse ergibt das Pyrazolinprodukt D-6. Alternativ kann das Intermediat D-5 mit DDQ oxidiert werden, wodurch das Ester-Intermediat D-7 erhalten wird. Eine Hydrolyse ergibt die gewünschte Pyrazol-Targetverbindung D-8.



Schema D

[0108] Verbindungen mit einer Vielzahl von L₁-Linkern (Formel I) können unter Verwendung der im allgemeinen Schema E beschriebenen Chemie hergestellt werden. Hier wird Aryl- oder Heteroaryl bromid E-1 an das Intermediat E-2 gekoppelt, welches eine funktionelle Gruppe X enthält, die modifiziert werden kann, um den gewünschten L₁-CO₂R-Substituenten bereitzustellen. Die Anfangs-Kopplungsreaktion zwischen den Intermediaten E-1 und E-2 kann oft unter Verwendung einer Übergangsmetall-Kopplungsreaktion durchgeführt werden. Einige der nützlichsten Reaktionen dieses Typs umfassen die Suzuki-, Stille- und Negishi-Reaktionen. Alternativ kann es für einige Beispiele zweckmäßig sein, die koppelnden funktionellen Gruppen umzukehren, so dass das Metall M an dem E-1-Intermediat ist und das Halogen, vorzugsweise Br oder I, an dem E-2-Intermediat ist. Zur Herstellung von Verbindungen mit einer spezifischen L₁-CO₂R-Gruppe kann eine Vielzahl von X-Substituenten nützlich sein. Einige nützliche X-Substituenten umfassen Sulfonamide, Säuren, Ester, Aldehyde, Ketone, Amide, Nitrogruppen, Anilino-Gruppen, Hydroxylgruppe, Sulfide und Halogenide. Einige Beispiele für Targetverbindungen, die aus Intermediat E-3 mit X gleich Aldehyd oder Keton hergestellt werden, sind in Schema E dargestellt.



[0109] Eine Behandlung der Carbonylverbindung E-4 mit einem Reagens des Wittig-Typs liefert das ungesättigte Derivat E-5. Wenn die gesättigte Verbindung E-6 verlangt wird, kann eine einfache Hydrierung mit zum Beispiel Palladium-auf-Kohle verwendet werden. In einigen Fällen kann die Carbonsäure-Gruppierung ($R = H$) als Ester geschützt werden müssen, um die Reaktionen in dem Schema zu erleichtern. Die Carbonylverbindung E-4 kann auch mit einem Aminderivat unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie Natriumtriacetoxymborhydrid, in einer reduktiven Aminierungsreaktion gekoppelt werden, um das entsprechende Amin E-7 zu ergeben. Die Reduktion des Aldehyds oder Ketons E-4 mit Natriumborhydrid ergibt den entsprechenden Alkohol. Eine anschließende Umwandlung dieser Alkohols in eine Abgangsgruppe, zum Beispiel ein Mesylat oder Halogenid, gefolgt von einer Verdrängung mit einem Nukleophil, zum Beispiel einem Thiol, ergibt das Sulfid E-8, welches, wenn es gewünscht wird, unter Bildung des Sulfoxids oder Sulfons oxidiert werden kann. In ähnlicher Weise kann dieselbe Mesylat- oder Halogen-Abgangsgruppe durch andere Nukleophile wie Amine oder Alkohole ersetzt werden, wodurch die entsprechenden Amin- und Ether-Linker erhalten werden. Das Natriumborhydrid-Reduktionsprodukt kann auch direkt an ein Alkylhalogenid oder substituiertes Phenol gekoppelt werden, wobei einfache Alkylierungs- oder Mitsunobu-Bedingungen verwendet werden.

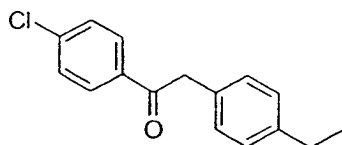
[0110] Der Fachmann wird erkennen, dass die Ausgangsmaterialien und Reaktionsbedingungen verändert werden können, dass die Folge der Reaktionen verändert werden kann und dass zusätzliche Schritte verwendet werden können, um Verbindungen zu produzieren, die von der vorliegenden Erfindung umfasst werden, wie es durch die folgenden Beispiele bewiesen wird. In einigen Fällen kann der Schutz von bestimmten reaktiven Funktionalitäten notwendig sein, um einige der obigen Transformationen zu erreichen. Im Allgemeinen werden die Notwendigkeit für solche Schutzgruppen wie auch die Bedingungen, die notwendig sind, um solche Gruppen zu binden und zu entfernen, dem Fachmann auf dem Gebiet der organischen Synthese geläufig sein.

[0111] Die Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter erläutert. Wenn nichts anderes spezifiziert ist, wird in allen Fällen die Säulenchromatographie unter Verwendung einer Silicagel-Festphase durchgeführt.

Beispiel 1

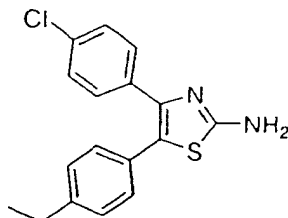
Herstellung von 2-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure

Schritt 1: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)ethanon



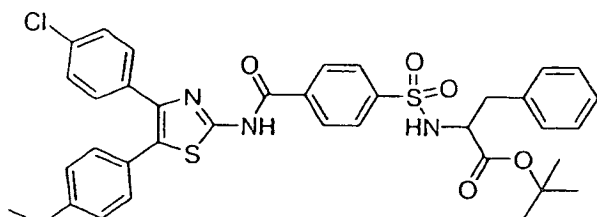
[0112] In einem im Ofen getrockneten 50 ml-Rundkolben wird eine Lösung von Magnesiumspänen (2,92 g, 120 mmol) in wasserfreiem THF (10 ml) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff mit 4-Ethylbenzylchlorid (17,7 g, 114 mmol) in wasserfreiem THF (60 ml) behandelt und dann für 30 min gerührt. Unter Rühren wird die Temperatur unter Verwendung eines Eisbades zwischen 30 und 38°C gehalten. Die resultierende purpurfarbene Lösung wird bei Raumtemperatur für weitere 3 h gerührt, auf –10°C (NaCl-Eis-Wasser-Bad) gekühlt und dann wird über 10 min eine Lösung von 4-Chlorbenzylnitril (13,0 g, 94,6 mmol) in wasserfreiem THF (50 ml) zugesetzt. Während der Zugabe wird die Temperatur zwischen –10 und –15°C gehalten. Nachdem die Zugabe vollständig ist, wird das Eisbad entfernt und die resultierende Lösung wird für weitere 4 h gerührt. Sobald die Reaktion vollständig ist, wird das Reaktionsgemisch auf 0°C (Eisbad) gekühlt und mit 5%iger H₂SO₄ auf einen pH < 7 angesäuert. Nach Rühren für weitere 15 min ohne Eisbad wird die Lösung mit Diethylether (2 × 200 ml) extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte werden nacheinander mit Wasser (150 ml) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die resultierende Lösung wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert, unter reduziertem Druck konzentriert und dann durch Flash-Säulenchromatographie (0–15% Ethylacetat in Heptan) gereinigt, wodurch 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)ethanon als gelbes Öl (13,1 g, 54%) erhalten wird.

Schritt 2: Herstellung von 4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylamin



[0113] In einem im Ofen getrockneten 100 ml-Rundkolben werden 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)ethanon (13,1 g, 50,6 mmol), Thioharnstoff (7,71 g, 101 mmol) und Iod (12,8 g, 50,6 mmol) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff kombiniert, und das reine Gemisch wird auf 90°C erwärmt. Nach Rühren für etwa 72 h werden 50 ml H₂O zugegeben und das Gemisch wird dann für 30 min in einem 120°C-Ölbad erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Wasser (300 ml) gegossen, mit wässriger 1 N NaOH auf einen pH > 8 basisch gemacht und dann mit Dichlormethan (2 × 350 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden sukzessive mit Wasser (200 ml) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Das Konzentrat wird durch Flash-Säulenchromatographie (10–30% Ethylacetat in Heptan) gereinigt, wodurch 4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylamin (5,32 g, 33%) erhalten werden.

Schritt 3: Herstellung von 2-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure-tert.-butylester



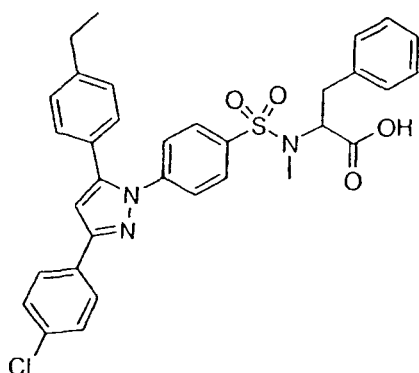
[0114] In einem im Ofen getrockneten 50 ml-Rundkolben wird eine Lösung von 4-Chlorsulfonylbenzoesäure (350 mg, 1,59 mmol) in trockenem 1,2-Dichlorethan (10 ml) unter einer Atmosphäre aus trockenem Stickstoff mit Thionylchlorid (0,35 ml, 4,0 mmol) behandelt und dann für 4 h in einem 100°C-Ölbad unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung unter reduzierten Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wird in wasserfreiem Dichlormethan (15 ml) gelöst, auf 0°C gekühlt, und dann wird eine Lösung von 4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylamin (500 mg, 1,59 mmol) in Dichlormethan (15 ml) über einen Zeitraum von etwa 2 min zugesetzt. Nach Rühren für etwa 1 h bei 0°C wird Diisopropylethylamin (0,30 ml, 1,6 mmol) zugegeben und die Lösung wird für weitere 3 h gerührt. Als Nächstes werden H-Phe-Ot-Bu.HCl (652 mg, 1,59 mmol) und Diisopropylethylamin (0,69 ml, 4,0 mmol) zugegeben und die Lösung wird für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, das Rühren wird für 1 h fortgesetzt und dann wird das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie (20–30% Ethylacetat in Heptan) gereinigt, wodurch 2-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure-tert.-butylester (610 mg, 55%) als gelber Feststoff erhalten wird.

Schritt 4: Herstellung von 2-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure

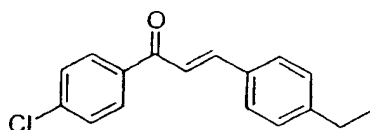
[0115] 2-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure-tert.-butylester (1,20 g, 1,71 mmol) wird mit Trifluoressigsäure (6 ml) bei Raumtemperatur behandelt. Nach Rühren für 3 h wird die Lösung unter reduziertem Druck konzentriert und es wird mit Diethylether (3 ml) verrieben. Das gelbe Präzipitat wird abfiltriert und mit Diethylether (2 × 3 ml) gewaschen, wodurch 2-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure (750 mg, 68%) als blassgelber Feststoff erhalten wird.

Beispiel 2

Herstellung von 2-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)pyrazol-1-yl]benzolsulfonyl}methyldamino)-3-phenylpropionsäure

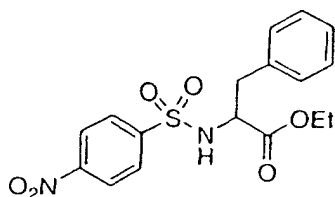


Schritt 1: Herstellung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-ethylphenyl)propenon



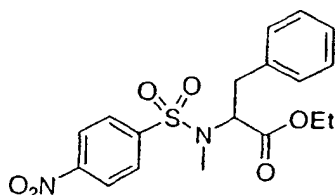
[0116] Eine Lösung von 4-Chloracetophenon (6,18 g, 10 mmol) und 4-Ethylbenzaldehyd (5,76 ml, 10,5 mmol) in trockenem Methanol (25 ml) wird mit Natriummethoxid (0,568 g, 10,5 mmol) behandelt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung mit 0,5 N HCl (25 ml) angesäuert und das resultierende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt. Das Rohprodukt wird mit 50% Methanol-in-Wasser-Lösung (3 × 25 ml) gewaschen, wodurch 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-ethylphenyl)propenon (10,6 g, 98%) erhalten wird. Es ist keine weitere Reinigung erforderlich.

Schritt 2: Herstellung von 2-(4-Nitrobenzolsulfonylamino)-3-phenylpropionsäureethylester



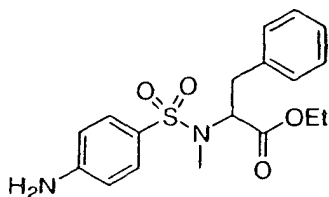
[0117] Eine Lösung von Phenylalaninethylesterhydrochlorid (3,0 g, 10 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (3,8 ml, 22 mmol) in Dichlormethan (50 ml) wird auf 0°C gekühlt (Eis-Wasser-Bad) und mit 4-Nitrobenzolsulfonylchlorid (2,33 g, 10,5 mmol) behandelt. Nach 30 min wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und das Rühren wird für weitere 4 h fortgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser (100 ml) verdünnt und die organische Schicht wird mit Dichlormethan (3 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in Heptan) ergibt 2-(4-Nitrobenzolsulfonylamino)-3-phenylpropionsäureethylester (3,56 g, 94%) als einen weißen kristallinen Feststoff.

Schritt 3: Herstellung von 2-[Methyl-(4-nitrobenzolsulfonyl)amino]-3-phenylpropionsäureethylester



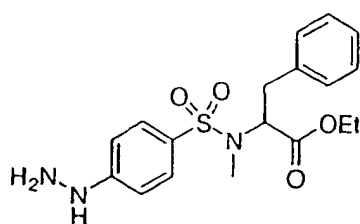
[0118] Eine Lösung von N-(4-Nitrobenzolsulfonyl)phenylalaninethylester (3,8 g, 10 mmol) und Caesiumcarbonat (3,58 g, 11 mmol) in DMF (25 ml) wird für 10 min gerührt, dann mit Methyljodid (0,75 ml, 12 mmol) behandelt. Nach Rühren für weitere 16 h wird das Reaktionsgemisch filtriert; das Filtrat wird mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in Heptan) ergibt 2-[Methyl-(4-nitrobenzolsulfonyl)amino]-3-phenylpropionsäureethylester (3,5 g, 90%) als einen weißen kristallinen Feststoff.

Schritt 4: Herstellung von 2-[(4-Aminobenzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester



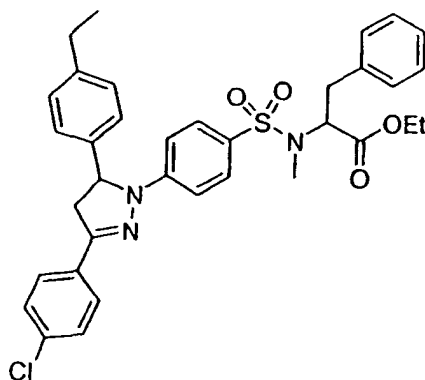
[0119] Eine Lösung von 2-[Methyl-(4-nitrobenzolsulfonyl)amino]-3-phenylpropionsäureethylester (3,5 g, 9,0 mmol) und Palladium-auf-Kohle (0,4 g) in Ethylacetat (25 ml) wird mit Wasserstoffgas bei 20 psi für 4 h bei Raumtemperatur behandelt. Die resultierende Lösung wird filtriert und konzentriert. Es ist keine weitere Reinigung notwendig.

Schritt 5: Herstellung von 2-[(4-Hydrazinobenzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester-Hydrochlorid



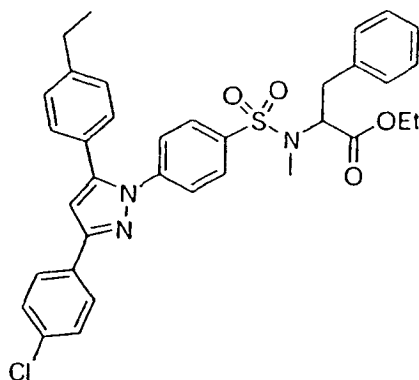
[0120] Eine Lösung von 2-[(4-Aminobenzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester in konz. HCl (12 ml) wird auf 0°C (Eisbad) gekühlt und vorsichtig mit wässrigem NaNO₂ (0,69 g in 5 ml Wasser, 10 mmol) mit einer solchen Rate behandelt, dass die Temperatur nicht über 5°C steigt. Das Rühren wird für 1,5 h fortgesetzt. Sobald die Reaktion beendet ist, wird die Lösung in eine getrennte Eis-gekühlte Lösung von SnCl₂ (7,11 g, 37,5 mmol) in konz. HCl (12 ml) transferiert und langsam unter fortgesetztem Rühren für 2 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das resultierende Präzipitat wird durch Filtration gesammelt und mit Benzol (3 × 100 ml) gewaschen, wodurch 2-[(4-Hydrazinobenzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester-Hydrochlorid (xx g, 98%) als weißer Feststoff erhalten wird.

Schritt 6: Herstellung von 2-[(4-{3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl}benzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester



[0121] Eine Lösung von 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-ethylphenyl)propenon (0,270 g, 1 mmol) und 2-[(4-Hydrazinobenzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester-Hydrochlorid (0,452 g, 1,1 mmol) in Ethanol (50 ml) wird für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung konzentriert, mit Wasser (50 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in Heptan) ergibt 2-[(4-{3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl}benzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester (0,49 g, 78%).

Schritt 7: Herstellung von 2-[(4-{3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)pyrazol-1-yl}benzolsulfonyl)methylamino]-3-phenylpropionsäureethylester



[0122] Eine Lösung von 2-[(4-{3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-yl}benzolsulfo-

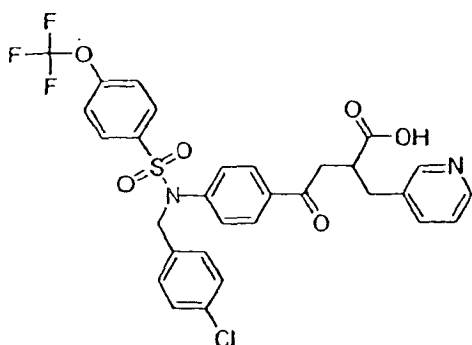
nyl)methylamino)-3-phenylpropionsäureethylester (0,25 g, 0,4 mmol) in Benzol (20 ml) wird mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) (0,136 g, 0,6 mmol) behandelt und für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die resultierende Lösung konzentriert und durch Flash-Säulenchromatographie (10% Ethylacetat in Heptan) gereinigt, wodurch 2-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)pyrazol-1-yl]benzolsulfonyl)methylamino)-3-phenylpropionsäureethylester (0,232 g, 95%) erhalten wird.

Schritt 8: Herstellung von 2-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)pyrazol-1-yl]benzolsulfonyl)methylamino)-3-phenylpropionsäure

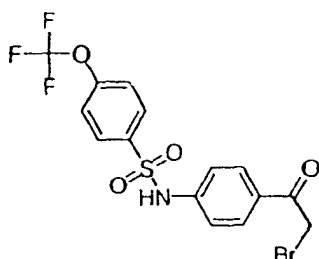
[0123] Eine Lösung von 2-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)pyrazol-1-yl]benzolsulfonyl)methylamino)-3-phenylpropionsäureethylester in wasserfreiem THF (2 ml) und Methanol (6 ml) wird mit 10% V/V wässriger KOH (1 ml, 1 mmol) behandelt. Nach Rühren für 2 h wird die Lösung mit 0,5 N HCl auf pH 2–3 angesäuert, mit Ethylacetat (3 × 15 ml) extrahiert und konzentriert. Eine Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (50% Ethylacetat in Heptan) ergibt 2-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)pyrazol-1-yl]benzolsulfonyl)methylamino)-3-phenylpropionsäure (0,160 g, 85%) als weißen Feststoff.

Beispiel 3 (nicht erfindungsgemäß)

4-{4-[(Chlorbenzyl)-(4-trifluormethoxybenzolsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxo-2-pyridin-3-ylmethylbuttersäure



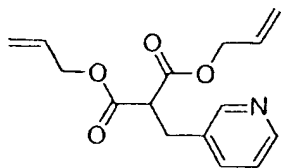
Schritt 1: N-[4-(2-Bromacetyl)phenyl]-4-trifluormethoxybenzolsulfonamid



[0124] 4-Trifluormethoxybenzolsulfonylchlorid (3,18 g, 2,07 ml, 1,22 mmol) wurde zu einer Lösung von 4'-Aminoacetophenon (1,5 g, 1,11 mmol) und Triethylamin (3,1 ml, 2,22 mmol) in wasserfreiem Methylenchlorid (50 ml) gegeben. Die Reaktion wurde für 16 Stunden gerührt und dann in Wasser (50 ml) gegossen und mit Diethylether (3 × 30 ml) extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit 0,5 N Salzsäure (2 × 10 ml), Wasser und schließlich Kochsalzlösung gewaschen. Die etherische Lösung wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Das Produkt Methylketon wurde im nachfolgenden Bromierungsschritt ohne weitere Reinigung verwendet.

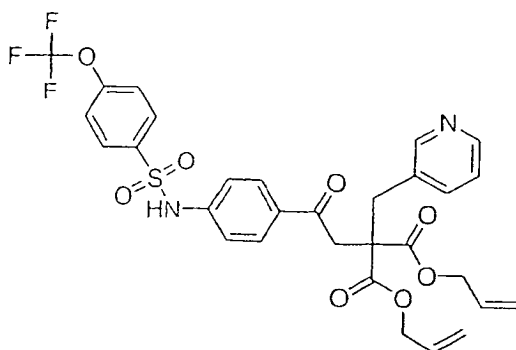
[0125] Phenyltrimethylammoniumtribromid (4,68 g, 1,22 mmol) wurde zu einer Lösung des Methylketons (im vorangehenden Schritt hergestellt) in wasserfreiem Dioxan (50 ml) gegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt und dann in Wasser (50 ml) gegossen und mit Diethylether (3 × 30 ml) extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die etherische Lösung wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung des Produkts durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 20% Ethylacetat/Heptan als Elutionsmittel ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (4,36 g, 89%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.92 (4H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz, Ar-H), 7.20 (3H, in, Ar-H, NH), 4.38 (2H, s, CH_2Br).

Schritt 2: 2-Pyridin-3-ylmethylmalonsäurediallylester



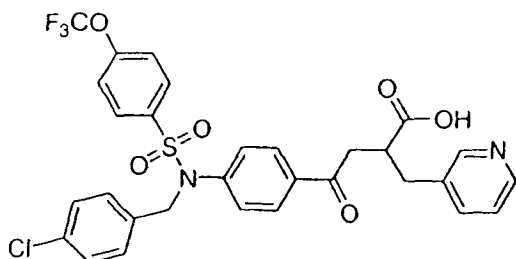
[0126] Eine Lösung von Diallylmalonat (3.0 g, 16,3 mmol) in wasserfreiem THF (30 ml) wurde vorsichtig zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (95%, 900 mg, 36 mmol) in wasserfreiem (25 ml) gegeben. Die resultierende Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 3-(Iodmethyl)pyridin-Hydroiodid (6,24 g, 18 mmol) in wasserfreiem THF (25 ml) wurde tropfenweise zugesetzt und die resultierende Lösung wurde für 16–24 h bei Raumtemperatur gerührt (TLC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit Wasser. Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Ein Verreiben und eine Filtration aus MeOH lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (4,03 g, 90%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.48 (2H, m), 7.38 (1H, td, J = 8, 2 Hz, Ar-H), 7.20 (2H, dd, J = 8.5 Hz), 5.82 (2H, m), 5.26 (4H, m), 4.60 (4H, m), 3.88 (1H, t, J = 7 Hz), 3.21 (2H, d, J = 7 Hz).

Schritt 3: 2-{2-Oxo-2-[4-(4-trifluormethoxybenzolsulfonylamino)ethyl]-2-pyridin-3-yl-methyl-malonsäurediallylester



[0127] Eine Lösung von 2-Pyridin-3-ylmethylmalonsäurediallylester (1,15 g, 4,18 mmol) in wasserfreiem THF (30 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (95%, 232 mg, 9,2 mmol) in wasserfreiem THF (25 ml) gegeben. Die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Eine Lösung von N-[4-(2-Bromacetyl)phenyl]-4-trifluormethoxybenzolsulfonamid (2,01 g, 4,6 mmol) in wasserfreiem THF (25 ml) wurde tropfenweise zugesetzt und die resultierende Lösung wurde bei 50°C für 5 h gerührt (TLC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung des Produktes durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 20% Ethylacetat/Heptan als Elutionsmittel lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (4,36 g, 89%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.48 (1H, d, J = 3 Hz), 8.20 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7 Hz), 7.32 (3H, m), 7.20 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 8 Hz), 5.88 (2H, m), 5.29 (4H, m), 4.62 (4H, s), 3.58 (2H, s), 3.50 (2H, s); ESI-LCMS m/z errechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$: 632,610, gefunden 633 ($\text{M}+\text{N}$) $^+$.

Schritt 4: 4-{4-[(Chlorbenzyl)-(4-trifluormethoxybenzolsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxo-2-pyridin-3-ylmethylbuttersäure.



[0128] Eine Lösung von 2-{2-Oxo-2-[4-(4-trifluormethoxybenzolsulfonylamino)ethyl]-2-pyridin-3-ylmethylma-

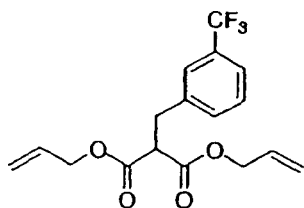
lonsäurediallylester (1,06 g, 1,67 mmol) in wasserfreiem THF (15 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (95%, 47 mg, 1,84 mmol) in wasserfreiem THF (10 ml) gegeben. Die resultierende Lösung wurde bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Eine Lösung von 4-Chlorbenzylchlorid (0,3 g, 1,84 mmol) in wasserfreiem THF (25 ml) wurde tropfenweise zugegeben und die resultierende Lösung wurde für 5 h bei 50°C gerührt (TLC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit Wasser, Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert, wodurch der N-alkylierte Diallylester erhalten wurde.

[0129] Der Diallylester wurde in Dioxan (15 ml) wieder gelöst. Tetrakis-(Triphenylphosphin)-Palladium(0) (5 mg) und Triethylamin (0,1 ml) wurden zu der gerührten Lösung gegeben und dann wurde die Reaktion für 30 min auf 100°C erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und in vacuo konzentriert. Eine Reinigung des Produktes durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 20% Ethylacetat/Heptan als Elutionsmittel lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (846 mg, 80%); R_f 0,30 (10% Methanol in Dichlormethan); $^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4 , 300 MHz): δ 8.42 (1H, s), 8.36 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.76 (3H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz), 7.20 (5H, m), 4.82 (2H, s), 3.42 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.92 (2H, m); ESI-LCMS m/z errechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 633,041, gefunden 633 $[\text{M}+\text{H}(^{35}\text{Cl})]^+$, 635 $[\text{M}+\text{H}(^{37}\text{Cl})]^+$.

Beispiel 5 (nicht gemäß der Erfindung)

4-{4-[(4-tert.-Butylbenzyl)-(3,4-dichlorbenzolsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxo-2-(3-trifluormethylbenzyl)buttersäure

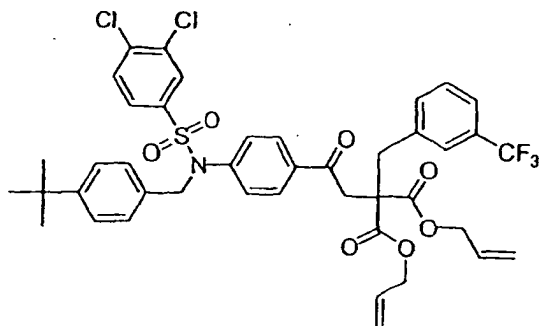
Schritt 1: 2-(3-Trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester



[0130] 2-(3-Trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester wurde in analoger Art zu 2-Pyridin-3-ylmethyl-malonsäurediallylester unter Verwendung von Malonsäurediallylester (4,5 g, 24,5 mmol), Natriumhydrid (95%, 680 mg, 27 mmol) und 3-Trifluormethylbenzylbromid (6,45 g, 27 mmol) hergestellt, wodurch die Titelverbindung als farbloses Öl (6,87 g, 82%) erhalten wurde; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.82 (2H, m), 5.24 (4H, m), 4.59 (4H, m), 3.72 (1H, t, $J = 7$ Hz), 3.31 (2H, d, $J = 7$ Hz).

Schritt 2:

2-(2-{4-[(4-tert.-Butylbenzyl)-(3,4-dichlorbenzolsulfonyl)amino]phenyl}-2-oxoethyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester

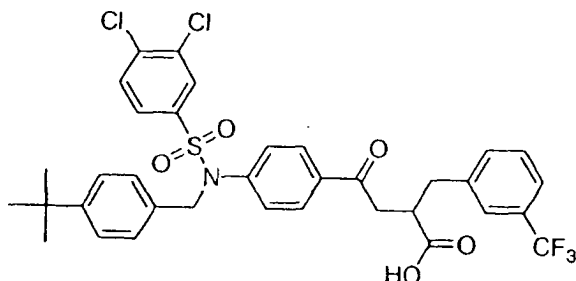


[0131]

2-(2-{4-[(4-tert.-Butylbenzyl)-(3,4-dichlorbenzolsulfonyl)amino]phenyl}-2-oxoethyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)malonsäure-diallylester wurde in in ähnlicher Weise wie die oben beschriebene synthetisiert, wobei N-{4-(2-Bromacetyl)phenyl}-3,4-dichlorbenzolsulfonamid als das Alkylierungsreagens des zweiten Schritts eingesetzt wurde, wodurch das N-alkylierte Produkt 2-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzolsulfonylamino)phenyl]-2-oxoethyl}-2-(3-trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester erhalten wurde.

[0132] Eine N-Alkylierung dieses Intermediats mit 4-tert.-Butylbenzylbromid unter den vorher beschriebenen Bedingungen lieferte das N,N-dialkylierte Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.56 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.32 (2H, m), 7.26 (4H, m), 7.10 (3H, m), 5.88 (2H, m), 5.26 (4H, m), 4.72 (2H, s), 4.64 (4H, m), 3.58 (2H, s), 3.42 (2H, s), 1.26 (9H, s).

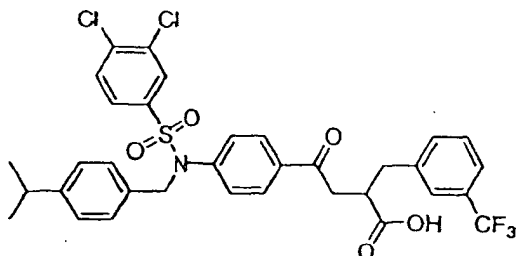
Schritt 3: 4-{4-[(4-tert.-Butylbenzyl)-(3,4-dichlorbenzolsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxo-2-(3-trifluormethylbenzyl)buttersäure



[0133] Die Titelverbindung wurde durch Verseifung und Decarboxylierung von 2-(2-{4-[(4-tert.-Butylbenzyl)-(3,4-dichlorbenzolsulfonyl)amino]phenyl}-2-oxoethyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester hergestellt. Eine Reinigung des Produktes durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel lieferte die Titelverbindung als beigefarbenen Feststoff; R_f 0,62 (10% Methanol in Dichlormethan): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.77 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.66 (2H, m), 7.28–7.54 (8H, m), 7.24 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.71 (2H, s), 3.16–3.38 (3H, m), 2.93 (2H, m), 1.25 (9H, s); ESI-LCMS m/z errechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$: 706,606, gefunden 706 ($\text{M}+\text{H}^+$, ^{35}Cl).

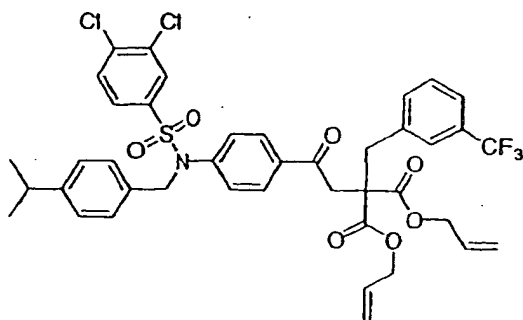
Beispiel 6 (nicht gemäß der Erfindung)

4-{4-[(3,4-Dichlorbenzolsulfonyl)-(4-isopropylbenzyl)amino]phenyl}-4-oxo-2-(3-trifluormethylbenzyl)buttersäure



Schritt 1:

2-(2-{4-[(3,4-Dichlorbenzolsulfonyl)-(4-isopropylbenzyl)amino]phenyl}-2-oxoethyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester



[0134]

2-(2-{4-[(3,4-Dichlorbenzolsulfonyl)-(4-isopropylbenzyl)amino]phenyl}-2-oxoethyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester wurde durch Alkylierung von 2-(3-Trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester mit N-{4-(2-Bromacetyl)phenyl}-3,4-dichlorbenzolsulfonamid synthetisiert, wobei eine anschließende N-Alkylierung dieses Intermediats mit 4-Isopropylbenzylbromid das N,N-dialkylierte Produkt lieferte. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

300 MHz): δ 7.73 (1H, d, J = 8 Hz), 7.69 (1H, s), 7.56 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.36 (3H, m), 7.26 (4H, m), 7.10 (3H, m), 5.89 (2H, m), 5.30 (4H, m), 4.71 (2H, s), 4.66 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.43 (2H, s), 2.83 (1H, Sept., J = 7 Hz), 1.20 (3H, s), 1.18 (3H, s).

Schritt 2: 4-{4-[(3,4-Dichlorbenzolsulfonyl)-(4-isopropylbenzyl)amino]phenyl}-4-oxo-2-(3-trifluormethylbenzyl)buttersäure

[0135] Die Titelverbindung wurde durch Verseifung und Decarboxylierung von 2-(2-{4-[(3,4-Dichlorbenzolsulfonyl)-(4-isopropylbenzyl)amino]phenyl}-2-oxoethyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)malonsäurediallylester hergestellt. Eine Reinigung des Produktes durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 5% Methanol in Dichlormethan als Elutionsmittel lieferte die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff; Rf 0,60 (10% Methanol in Dichlormethan): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.76 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (2H, m), 7.28–7.62 (8H, m), 7.24 (2H, m), 7.10 (2H, m), 4.70 (2H, s), 3.34 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.81 (1H, Sept., J = 7 Hz), 1.19 (3H, s), 1.17 (3H, s); ESI-LCMS m/z errechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_5$: 692,579, gefunden 692 ($\text{M}+\text{H}$, ^{35}Cl , ^{35}Cl) $^+$.

Beispiel 7 (eine Verbindung, die mit "*" gekennzeichnet ist, wird vom Rahmen der vorliegenden Erfindung nicht abgedeckt)

[0136] Die folgenden Verbindungen wurden im Wesentlichen nach den Verfahren und Arbeitsgängen, die oben in den Schemata und den Beispielen 1 bis 6 beschrieben sind, hergestellt.

[0137] Noch andere Verbindungen der Erfindung sind die Folgenden, die unter Verwendung von ChemDraw v. 6.02, das von CambridgeSoft.com in Cambridge, MA, verkauft wird, benannt wurden.

Verbindung Nr.	Name
1	N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
2	N-([4-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
3	N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
4	N-Methyl-N-([4-[5-(4-pentylphenyl)-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
5	N-([4-[3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
6	N-Methyl-N-([4-[5-(4-pentylphenyl)-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
7	N-([4-[5-(4-Butoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
8*	2-Benzyl-4-oxo-4-[3-([4-(trifluormethoxy)phenyl)sulfonyl]amino)phenyl]butansäure;
9	N-([4-([4-(3-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
10	N-([4-[5-(4-Isopropylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
11	N-([4-([4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
12	N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
13*	Methyl-(2S)-2-[4-((biphenyl-4-ylmethyl){[3-(trifluormethyl)phenyl)sulfonyl]amino}phenoxy]-3-phenylpropanoat;
14	N-([4-([4-(4-Bromphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
15	N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;

16*	(2S)-2-[4-((Biphenyl-4-ylmethyl){[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}amino)phenoxy]-3-phenylpropansäure;
17	N-[(4-{[4,6-Bis(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-N-methyl-L-phenylalanin;
18*	N-Methyl-N-({4-[5-(4-pentylphenyl)-3-(trifluormethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)phenylalanin;
19*	2-Benzyl-4-[4-({[2-nitro-4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}amino)phenyl]-4-oxobutansäure;
20*	2-[3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-({[4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl}amino)phenoxy]-3-phenylpropansäure;
21 *	2-[3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-({[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}amino)phenoxy]-3-phenylpropansäure;
22*	(2S)-2-[3-((Biphenyl-4-ylmethyl){[4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl}amino)phenoxy]-3-phenylpropansäure;
23*	2-{4-[[4-(Bromphenyl)sulfonyl]amino]-3-[(4-butylphenyl)amino]phenoxy}-3-phenylpropansäure;
24	N-({4-[2-[(4-Chlorbenzoyl)amino]-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
25*	(2S)-2-[4-((2-Naphthylmethyl){[3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}amino)phenoxy]-3-phenylpropansäure;
26	N-[(4-{4-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
27	N-({4-[5-(4-Bromphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
28*	2-{4-[(4-Brombenzoyl)amino]-3-[(4-butylphenyl)amino]phenoxy}-3-phenylpropansäure;
29*	N-({4-[(6-Brom-4-phenylchinazolin-2-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
30	N-({4-[2-[(Cyclopentylacetyl)amino]-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methyl-L-phenylalanin;
31	N-({4-[2-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methyl-L-phenylalanin;
32	N-({4-[5-(4-Ethylphenyl)-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methyl-L-phenylalanin;
33*	2-(3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-{{[4-chlor-3-nitrophenyl]sulfonyl}amino}phenoxy)-3-phenylpropansäure;
34	N-[(4-{[4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino}phenyl)sulfonyl]-N-methyl-L-phenylalanin;
35*	2-[3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-({[5-(dimethylamino)-1-naphthyl]sulfonyl}amino)phenoxy]-3-phenylpropansäure;
36*	2-(3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-{{[5-chlor-3-methyl-1-benzothien-2-yl]sulfonyl}amino}phenoxy)-3-phenylpropansäure;
37*	2-Benzyl-4-[3-((2-naphthylmethyl){[4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl}amino)phenyl]-4-oxobutansäure;
38	N-[(4-{3-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
39	N-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
40	N-[(4-{4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl}phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
41	N-({4-[4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;

42	N-({4-[5-(4-Bromphenyl)-3-(4-chlorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
43	N-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
44	N-({4-[4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
45*	2-{4-[[4-(4-Brom-3-fluorphenyl)sulfonyl]amino]-3-[(4-butylphenyl)amino]phenoxy}-3-phenylpropansäure;
46*	2-{4-([4-Brom-3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl)amino}-3-[(4-butylphenyl)amino]phenoxy}-3-phenylpropansäure;
47*	2-Benzyl-4-[3-((biphenyl-4-ylmethyl){4-(trifluormethoxy)phenyl}sulfonyl)amino]phenyl]-4-oxobutansäure
48*	2-{4-([4-Brom-2-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl)amino}-3-[(4-butylphenyl)amino]phenoxy}-3-phenylpropansäure;
49*	2-(3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-[(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl]amino)phenoxy)-3-phenylpropansäure;
50*	Diallyl-{2-oxo-2-[4-([4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl)amino]phenyl}ethyl)[4-(trifluormethyl)benzyl]malonat;
51*	N-({4-[(6-Isopropyl-4-phenylchinazolin-2-yl)amino]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
52	N-({4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)-N-ethyl-L-phenylalanin;
53	N-({4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)phenylalanin;
54	N-({4-[2,5-Bis(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)phenylalanin;
55*	2-(3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-[(3,4-dibromphenyl)sulfonyl]amino)phenoxy)-3-phenylpropansäure;
56*	2-Benzyl-4-(4-[[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl)-4-oxobutansäure;
57*	Methyl-2-benzyl-4-(3-[(biphenyl-4-ylmethyl)[(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl)-4-oxobutanoat;
58*	Methyl-2-benzyl-4-(3-[(3,4-dichlorbenzyl)[(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl)-4-oxobutanoat;
59*	Methyl-2-benzyl-4-{3-[[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl](2-naphthylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutanoat;
60*	Methyl-2-benzyl-4-{3-[(biphenyl-4-ylmethyl)(2-naphthylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutanoat;
61*	2-Benzyl-4-{3-[(biphenyl-4-ylmethyl)-(2-naphthylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutansäure;
62*	2-(3-[(4-Bromphenyl)amino]-4-[(4-butylphenyl)sulfonyl]amino)phenoxy)-3-phenylpropansäure;
63*	Methyl-2-benzyl-4-{3-[(2-naphthylmethyl)(2-naphthylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutanoat;
64*	2-Benzyl-4-{3-[(2-naphthylmethyl)(2-naphthylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutansäure;
65*	4{3-[(2-Anthrylsulfonyl)(2-naphthylmethyl)amino]phenyl}-2-benzyl-4-oxobutansäure;
66*	Methyl-2-benzyl-4-{3-[[4-(dimethylamino)-3-fluorphenyl]sulfonyl](2-naphthylmethyl)amino]phenyl}-4-oxobutanoat;
67*	Methyl-2-benzyl-4-{3-[[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][4-(dimethylamino)-3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]amino]phenyl}-4-oxobutanoat;
68*	Methyl-2-benzyl-4-{3-[[4-(dimethylamino)-3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl](2-naphthylmethyl)amino]phenyl}-4-oxobutanoat;

69*	2-Benzyl-4-[3-([4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][4-(dimethylamino)-3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl)amino]phenyl]-4-oxobutansäure;
70*	Methyl-2-benzyl-4-(3-[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][(3,4-difluorphenyl)sulfonyl]amino)phenyl)-4-oxobutanoat; oder
71*	Methyl-2-benzyl-4-[3-([4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][4-(dimethylamino)-3-fluorphenyl]sulfonyl)amino]phenyl]-4-oxobutanoat.

[0138] Noch andere Verbindungen der Erfindung sind die Folgenden, welche unter Verwendung von ChemDraw v. 6.02, das von Cambridgesoft.com in Cambridge, MA, verkauft wird, benannt wurden.

Bsp. Nr.	Name
72*	(2S)-2-[4-([4-(Methoxycarbonyl)benzyl][4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl)amino]phenoxy]-3-phenylpropansäure;
73*	2-Benzyl-4-oxo-4-[4-([4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl)amino]phenyl]butansäure;
74*	2-[3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-([2-nitro-4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl)amino]phenoxy]-3-phenylpropansäure;
75*	N-[4-[(4-Butylphenyl)amino]-3-([3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl)amino]phenyl]sulfonyl]-N-methyl-L-phenylalanin;
76*	Benzyl-(2S)-2-[4-([5-nitro-2-furyl)methyl][3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl)amino]phenoxy]-3-phenylpropanoat;
77*	(2R)-2-[4-([4-Chlor-2-(trifluormethyl)chinolin-5-yl)methyl][3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl]amino]phenoxy]-3-phenylpropansäure;
78*	2-(4-[(4-Butylphenyl)amino]-3-[4-(trifluormethoxy)benzoyl]amino)phenoxy)-3-phenylpropansäure;
79*	2-(3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-[(4-chlorphenyl)sulfonyl]amino)phenoxy)-3-phenylpropansäure;
80*	N-[4-[(6-Brom-4-phenylchinazolin-2-yl)(carboxymethyl)amino]phenyl]sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
81*	2-(3-[(4-Butylphenyl)amino]-4-[(3-cyano-4-fluorphenyl)sulfonyl]amino)phenoxy)-3-phenylpropansäure;
82*	4-[4-([4-Chlorbenzyl][4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl)amino]phenyl]-4-oxo-2-(pyridin-3-ylmethyl)butansäure;
83*	2-Benzyl-4-[4-([4-(biphenyl-4-ylmethyl)][4-(trifluormethoxy)phenyl]sulfonyl)amino]phenyl]-4-oxobutansäure;
84*	2-Benzyl-4-[4-([4-methoxy-3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl)(1-naphthylmethyl)amino]phenyl]-4-oxobutansäure;
85*	2-Benzyl-4-(4-[(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl][4-(trifluormethoxy)benzyl]amino)phenyl]-4-oxobutansäure;
86*	2-Benzyl-4-(4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][(3-fluor-4-methoxyphenyl)sulfonyl]amino)phenyl)-4-oxobutansäure;
87*	Methyl-2-benzyl-4-[3-[(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl](2-naphthylmethyl)amino]phenyl]-4-oxobutanoat;
88*	Methyl-2-benzyl-4-(3-[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl]amino)phenyl)-4-oxobutanoat;
89*	2-Benzyl-4-(3-[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl][(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl]amino)phenyl)-4-oxobutansäure;
90*	2-Benzyl-4-(3-([4-(biphenyl-4-ylmethyl)-[3,4-dichlorphenyl]sulfonyl]amino)phenyl)-4-oxobutansäure;
91*	Methyl-4-(3-[(4-benzoylbenzyl)[(3,4-dichlorphenyl)sulfonyl]amino]phenyl)-2-benzyl-4-oxobutanoat;

92*	2-Benzyl-4-{3-[[3-(4-dichlorphenyl)sulfonyl](4-isopropylbenzyl)amino]phenyl}-4-oxobutansäure;
93*	4-(4-Dibenzo[b,d]furan-4-ylphenyl)-4-oxo-2-[3-(trifluormethyl)benzyl]butansäure;
94*	2-Benzyl-4-{3-[[4-methoxy-3-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl](2-naphthylmethyl)amino]phenyl}-4-oxobutansäure;
95*	Methyl-2-benzyl-4-{3-[[3-(4-difluorphenyl)sulfonyl](2-naphthylmethyl)amino]phenyl}-4-oxobutanoat;
96*	N-[[4-(2-Brom-5-dibenzo[b,d]furan-4-yl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]sulfonyl]phenylalanin;
97*	N-[[4-(5-Brom-2-dibenzo[b,d]furan-4-yl-1,3-thiazol-4-yl)phenyl]sulfonyl]phenylalanin;
98*	2-{4-(5-Brom-2-dibenzofuran-4-ylthiazol-4-yl)benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure;
99*	2-[4-(2-Dibenzofuran-4-ylthiazol-4-yl)benzolsulfonylamino]-3-phenylpropionsäure;
100*	(4-{2-[(8-Chlordibenzofuran-4-carbonyl)amino]-5-ethylthiazol-4-yl}phenoxy)phenylelessigsäure;
101*	[4-(2-Benzo[b]thiophen-3-yl-5-ethylthiazol-4-yl)phenoxy]phenylelessigsäure;
102*	[4-(2-Dibenzofuran-4-yl-5-ethylthiazol-4-yl)phenoxy]phenylelessigsäure.

[0139] Noch andere Verbindungen der Erfindung sind

2-{4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-p-tolylthiazol-2-yl-carbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure;*	R _f 0,66 (20% Methanol in Dichlormethan) ¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8.03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.24–7.15 (m, 1H), 4.13–4.05 (m, 1H), 3.12–3.06 (m, 1H), 2.90–2.82 (m, 1H), 2.38 (s, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S: 631, gefunden 630 (M-1) ⁺ .
2-{4-[4-(3-Chlorphenyl)-5-p-tolylthiazol-2-yl-carbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure;*	R _f 0,63 (20% Methanol in Dichlormethan) ¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8.03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.40–7.37 (m, 1H), 7.27–7.12 (m, 11H), 4.11 (dd, J ₁ = 9,0 Hz, J ₂ = 5,4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J ₁ = 13,8 Hz, J ₂ = 5,4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J ₁ = 13,8 Hz, J ₂ = 9,9 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S ₃ : 631, gefunden 630 (M-1) ⁺ .
2-{4-[4-(2-Chlorphenyl)-5-p-tolylthiazol-2-yl-carbamoyl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure;*	R _f 0,64 (20% Methanol in Dichlormethan) ¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8.03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.47–7.23 (m, 2H), 7.18–7.04 (m, 11H), 4.11 (dd, J ₁ = 8,7 Hz, J ₂ = 5,1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J ₁ = 13,8 Hz, J ₂ = 4,8 Hz, 1H), 2.85 (dd, J ₁ = 13,8 Hz, J ₂ = 9,3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₂ H ₂₆ ClN ₃ O ₅ S ₃ : 631, gefunden 630 (M-1) ⁺ .
2-({4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-p-tolylthiazol-2-yl-carbamoyl]benzolsulfonyl}methylamino)-3-phenylpropionsäure;*	R _f 0,67 (20% Methanol in Dichlormethan) ¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz): δ 8.02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.23–7.19 (m, 9H), 4.94 (dd, J ₁ = 10,5 Hz, J ₂ = 5,4 Hz, 1H), 3.30–3.23 (m, 1H), 2.95 (dd, J ₁ = 14,4 Hz, J ₂ = 10,5 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₃ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S ₃ : 645, gefunden 646 (M+1) ⁺ .
2-({4-[2-(2-Cyclopentylacetyl-amino)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-4-yl]benzolsulfonyl}methylamino)-3-phenylpropionsäure;	R _f 0,82 (20% Methanol in Dichlormethan) ¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz): δ 7.5 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.26–7.17 (m, 11H), 3.32–3.25 (m, 1H), 2.85 (dd, J ₁ = 14,4 Hz, J ₂ = 10,5 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.71 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2.50 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2.37–2.76 (m, 1H), 1.90–1.83 (m, 3H), 1.74–1.57 (m, 6H), 1.30–1.26 (m, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₄ H ₃₇ ClN ₃ O ₅ S ₃ : 631, gefunden 632 (M+1) ⁺ .

2-({4-[2-(4-Chlorbenzoylamino)-5-(4-ethylphenyl)thiazol-4-yl]benzolsulfonyl}methylamino)-3-phenylpropionsäure	R _f 0,60 (20% Methanol in Ethylacetat) ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 8.02 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7.55 (dd, J ₁ = 8,1 Hz, J ₂ = 6,6 Hz, 4H), 7.293–7.10 (m, 11H), 3.66 (s, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.93–2.84 (m, 1H), 2.72 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₄ H ₃₀ ClN ₃ O ₅ S ₂ : 659, gefunden 660 (M+1) ⁺ .
2-({4-[4-(4-Chlorphenyl)-5-p-tolylthiazol-2-ylamino]benzolsulfonyl}methylamino)-3-phenylpropionsäure;*	R _f 0,67 (20% Methanol in Ethylacetat) ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 7.28 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7.31–7.15 (m, 11H), 3.29–3.25 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₂ H ₂₈ ClN ₃ O ₄ S ₂ : 617, gefunden 618 (M+1) ⁺ .
2-({4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)thiazol-4-yl]benzolsulfonyl}ethylamino)-3-phenylpropionsäure;	R _f 0,79 (20% Methanol in Ethylacetat) ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 7.90–7.86 (m, 2H), 7.63–7.53 (m, 6H), 7.35–7.12 (m, 9H), 4.79 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 6,6 Hz, 1H), 3.41–3.28 (m, 3H), 2.91 (dd, J ₁ = 14,4 Hz, J ₂ = 8,7 Hz, 2H), 2.74–2.64 (m, 2H), 1.29–1.21 (m, 6H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₄ H ₃₁ ClN ₂ O ₄ S ₂ : 630, gefunden 631 (M+1) ⁺ .
2-{4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)thiazol-4-yl]benzolsulfonylamino}-3-phenylpropionsäure; oder	R _f 0,89 (20% Methanol in Ethylacetat) ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 7.93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.64–7.56 (m, 4H), 7.41–7.33 (m, 4H), 7.27–7.14 (m, 7H), 4.06 (dd, J ₁ = 8,3 Hz, J ₂ = 5,4 Hz, 1H), 3.06 (dd, J ₁ = 13,5 Hz, J ₂ = 5,4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J ₁ = 13,5 Hz, J ₂ = 8,3 Hz, 1H), 2.73 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ESI-LCMS m/z errechnet für C ₃₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₄ S ₂ : 602, gefunden 603 (M+1) ⁺ .
2-({4-[2-(4-Chlorphenyl)-5-(6-methoxypyridin-3-yl)thiazol-4-yl]benzolsulfonyl}ethylamino)-3-phenylpropionsäure;	R _f 0,86 (20% Methanol in Dichlormethan)

oder pharmazeutisch verträgliche Salze davon.

Beispiel 8

Verfahren zur Messung der PTB-1B-Aktivität

[0140] Die Testverbindungen werden bezüglich ihrer in vitro-Inhibitoraktivität gegen rekombinantes humanes PTP1B mit Phosphotyrosyldodecapeptid TRDI(P)YETD(P)Y(P)YRK [SEQ ID NO: 1] evaluiert. Dieses entspricht der regulatorischen Domäne 1142–1153 der Insulinrezeptorkinase, phosphoryliert an den Tyrosinresten 1146, 1150 und 1151; IR-Triphosphopeptid als Substratquelle. Das Fortschreiten der Enzymreaktion wird über die Freisetzung von anorganischem Phosphat überwacht, delektiert durch das Malachitgrün-Ammoniummolybdat-Verfahren für das Phosphopeptid.

[0141] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung weisen IC₅₀-Werte von kleiner als 10 µM auf; bevorzugtere Verbindungen der Erfindung weisen IC₅₀-Werte von weniger als 1 µM auf. Besonders bevorzugte Verbindungen weisen IC₅₀-Werte von weniger als 300 nM auf.

[0142] Die Erfindung und die Art und das Verfahren der Herstellung und Verwendung sind nun in vollständigen, klaren, kurzen und genauen Ausdrücken beschrieben, so dass ein Fachmann auf dem Gebiet, zu dem die Erfindung gehört, dieselbe herstellen und nutzen kann. Es ist einzusehen, dass das Vorstehende bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung beschreibt. Die folgenden Ansprüche schließen diese Beschreibung unter besonderer Ausführung und getrennter Beanspruchung des Gegenstandes der Erfindung ab.

Beispiel 9

[0143] Männliche Wistar-Ratten wurden mit einer fettreichen Nahrung für wenigstens 4 Wochen gefüttert. Es wurde eine Kannülierung der Jugularvene und der Arteria carotis eine Woche vor dem Klemmen-Experiment durchgeführt. Die Testverbindung (Verbindung 15) wird p. o. 4 h vor dem Klemmen verabreicht und markierte 3-3H-Glucose wird 1 h vor der errechneten endogenen Glucoseproduktion (EGP) durch Infusion verabreicht. Insulin wird mit einer Rate von 0,75 U/kg/h per Infusion verabreicht, wobei die Plasmainsulinspiegel auf ~200

mU/ml ansteigen. Um Euglycämie (80 mg/dl) aufrechtzuerhalten, wird unmarkierte Glucose bei einer variablen Rate durch Infusion verabreicht und alle 10 Minuten eingestellt.

[0144] Eine Behandlung mit Verbindung 15 (30 mg/kg) erhöhte die Glucoseinfusionsrate (GIR) deutlich. Dieser Effekt spiegelt eine verstärkte Suppression der endogenen Glucoseproduktion (EGP) und eine erhöhte Stimulation der Glucoseverwertung (GU) wider.

[0145] Die Resultate dieser Studie geben an, dass die Testverbindung die Insulinwirkung bei insulinresistenten Ratten in vivo verbessert. Diese Verbesserung beeinträchtigt sowohl die hepatische Glucoseproduktion als auch die periphere Glucoseverwertung. Die Resultate beweisen, dass Verbindungen der Erfindung als Insulinpotentioren zur Behandlung von Insulinresistenz bei Diabetes mellitus verwendbar sind.

Wirkungen einer oralen Einzeldosis der Verbindung 15 auf die Insulinwirkung bei insulinresistenten Ratten

Dosis	N	N-GIR	EGP	GU
0 mg/kg	6	19,4 ± 2,5	4,0 ± 1,3	15,5 ± 3,6
10 mg/kg	3	29,6 ± 5,0	1,4 ± 1,8	28,3 ± 6,6
30 mg/kg	5	30,8 ± 2,2**	0,16 ± 0,5*	30,7 ± 2,00**
60 mg/kg	4	38,0 ± 2,2**	0,77 ± 0,4	37,3 ± 2,3**

*P < 0,05

** P < 0,01 vs. Kontrolle; GIR, EGP und GU sind Mittelwerte ± S.A. in mg/kg/min

[0146] Die Erfindung und die Art und das Verfahren der Herstellung und der Verwendung derselben sind nun in solchen vollständigen, klaren, kurzen und genauen Ausdrücken beschrieben, dass sie einem Fachmann auf dem Gebiet, zu dem die Erfindung gehört, ermöglichen, diese herzustellen und zu nutzen. Es soll selbstverständlich sein, dass das Vorstehende bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung beschreibt. Um den Gegenstand der Erfindung deutlich hervorzuheben und treffend zu beanspruchen, schließen die folgenden Ansprüche diese Beschreibung ab.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL DISCOVERY, LLC

<120> N- (((((1,3-THIAZOL-2-YL) AMINO) CARBONYL) PHENYL)
SULFONYL) PHENYLALANIN-DERIVATE UND VERWANDTE
VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON DIABETES

<130> 15876EP

<140> 04 750 170.5

<141> 2004-04-14

<150> US 60/463,102

<151> 2003-04-14

<160> 1

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:Phosphotyrosyldodecapeptid,
das der regulatorischen Domäne 1142-1153 der Insulinrezeptorkinase,
phosphoryliert an den Tyrosinestern 1146, 1150 und 1151, entspricht

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> PHOSPHORYLIERUNG

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9) .. (10)

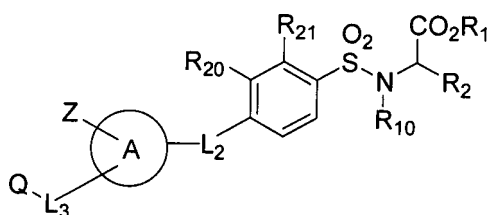
<223> PHOSPHORYLIERUNG

<400> 1

Thr	Arg	Asp	Ile	Tyr	Glu	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Lys
1				5						10	

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

L_2 eine Bindung oder $-C(O)NR_9-$, $-N(R_9)C(O)-$, $-(C_1-C_4)Alkyl-C(O)NR_9-$, $-(C_1-C_4)Alkyl-N(R_9)C(O)-$, $-C(O)N(R_9)-(C_1-C_4)Alkyl-$, $-N(R_9)C(O)-(C_1-C_4)Alkyl-$, $-N(R_9)SO_2-$, $-SO_2N(R_9)-$, $-N(R_9)-$, $-N(R_9)-(C_1-C_4)Alkyl-$, $-O-(C_1-C_4)Alkyl-$, $-(C_1-C_4)Alkyl-O-$, oder $-(C_1-C_4)Alkyl-N(R_9)-$ ist,

R_9 H, C_1-C_6 Alkyl, $-SO_2$ Phenyl, Phenyl(C_1-C_4)alkyl ist, wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ Alkyl, $N(C_1-C_6)$ Alkyl(C_1-C_6)alkyl, C_1-C_2 -Halogenalkyl, oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy;

L_3 eine Bindung, $-(C_1-C_4)Alkyl-O-$, $-O-(C_1-C_4)Alkyl$, $-(C_1-C_4)Alkyl-$, $-C(O)-$ ist;

der A-Ring Thiazolyl, Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Benzofuranyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Pyrimidyl oder Triazolyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ Alkyl, $N(C_1-C_6)$ Alkyl(C_1-C_6)alkyl;

Q Phenyl, Naphthyl, -Phenyl-carbonyl-Phenyl, -Phenyl-(C_1-C_4)alkyl-Phenyl, -Phenyl-pyridyl, -Phenyl-pyrimidyl, -Phenyl-pyrrolyl, -Phenyl-piperidinyl, -Phenyl-pyrrolidinyl, -Phenyl-piperazinyl, -Phenyl-, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, -Pyridyl-(C_1-C_4)alkyl-phenyl, Imidazolidinyl, Dibenzofuranyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, C_1-C_6 Alkyl, Halogen, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkyl, oder C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl ist, wobei die vorstehend genannten cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxy-carbonyl, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1-C_4 -Halogenalkyl, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, NR_6R_7 oder Phenyl; wobei

R_6 und R_7 unabhängig voneinander H, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl(C_1-C_6)alkyl, C_2-C_6 -Alkanoyl, Phenyl(C_1-C_6)alkanoyl, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl, Phenyl(C_1-C_6)alkoxycarbonyl, Pyridylcarbonyl oder $-SO_2$ -Phenyl sind, wobei die cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, NO_2 , OH, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ Alkyl, $N(C_1-C_6)$ Alkyl(C_1-C_6)Alkyl, C_1-C_2 -Halogenalkyl oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy, und

Z -NHC(O)Phenyl, -NHC(O)Naphthyl, -N(C_1-C_4 -Alkyl)C(O)phenyl, -N(C_1-C_4 -Alkyl)C(O)naphthyl, Naphthyl oder Phenyl ist, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen, C_1-C_2 -Halogenalkyl, C_1-C_2 -Halogenalkoxy oder NO_2 , oder

Z -NHC(O)-(C₁-C₄)Alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl oder -N(C_1-C_4) Alkyl-C(O)-(C₁-C₄)alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl ist;

R_1 H, C_1-C_4 -Alkyl oder Benzyl ist;

R_2 Phenyl, Phenyl(C_1-C_4)Alkyl, $-(C_1-C_4)Alkyl$ -piperidinyl, $-(C_1-C_4)Alkyl$ -pyrrolidinyl ist, wobei die Heterocycloalkylgruppe gegebenenfalls anneliert ist an einen Phenylring und wobei der Heterocycloalkylteil, der Phenylteil oder beide gegebenenfalls substituiert sind mit insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, $-SO_2$ -(C_1-C_4)Alkyl, C_1-C_2 -Halogenalkyl oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy;

R_{10} H, C_1-C_6 Alkyl ist, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls mit Phenyl substituiert ist, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , C_1-C_2 -Halogenalkyl oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy; und

R_{20} und R_{21} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Benzyloxy, Benzyl, Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, OH, C_1-C_4 -Alkoxy, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ Alkyl, $N(C_1-C_6)$ Alkyl(C_1-C_6)Alkyl, NH-Phenyl, $N(C_1-C_4)$ Alkyl-Phenyl, NH-Benzyl oder -N(C_1-C_6)Alkylbenzyl, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , C_1-C_2 -Halogenalkyl oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei

L_2 eine Bindung oder $-C(O)NR_9-$, $-N(R_9)C(O)-$, $-(C_1-C_4)Alkyl-C(O)NR_9-$, $-(C_1-C_4)Alkyl-N(R_9)C(O)-$, $-N(R_9)SO_2-$, $-SO_2N(R_9)-$, $-N(R_9)-$, $-N(R_9)-(C_1-C_4)Alkyl-$ oder $-(C_1-C_4)alkyl-N(R_9)-$ ist,

R_9 ist H, C_1-C_6 -Alkyl, $-SO_2$ Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Naphthyl- CH_2- , Anthracenyl- CH_2- , wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogen, OH, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ Alkyl, $N(C_1-C_6)$ Alkyl(C_1-C_6)Alkyl, C_1-C_2 -Halogenalkyl oder C_1-C_2 -Halogenalkoxy;

der A-Ring Thiazolyl, Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Benzofuranyl, Imidazolyl, Isothiazolyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Oxazolyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, NO_2 , NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ Alkyl, $N(C_1-C_6)$ Alkyl(C_1-C_6)alkyl; und

Q Phenyl, Naphthyl, -Phenyl-carbonyl-Phenyl, -Phenyl-pyridyl, -Phenyl-piperidinyl, -Phenyl-pyrrolidinyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Piperidinyl, Dibenzofuranyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, C_1-C_6 -Alkyl, Halogen, C_1-C_4 -Halogenalkoxy, C_1-C_4 -Halogenalkyl oder C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl ist, wobei die vorstehend genannten cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander aus-

gewählt aus Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder NR₆R₇; wobei

R₆ und R₇ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl(C₁-C₄)alkanoyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Phenyl(C₁-C₄)alkoxycarbonyl, Pyridylcarbonyl oder -SO₂-Phenyl sind, wobei die cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, CF₃ oder OCF₃.

3. Verbindung nach Anspruch 2, wobei

R₂ Phenyl oder Phenyl(C₁-C₄)Alkyl ist, wobei der Phenylteil oder beide gegebenenfalls substituiert sind mit insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, -SO₂-(C₁-C₄) Alkyl, CF₃ oder OCF₃;

R₁₀ H, C₁-C₄-Alkyl ist, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₂-Halogenalkoxy; und

R₂₀ und R₂₁ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, OH, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl oder N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl,

L₂ eine Bindung oder -C(O)NR₉-, -N(R₉)C(O)-, -(C₁-C₄)Alkyl-C(O)NR₉-, -(C₁-C₄)Alkyl-N(R₉)C(O)-, -N(R₉)SO₂-, -SO₂N(R₉)-, -N(R₉)-, -N(R₉)-(C₁-C₄)Alkyl- oder -(C₁-C₄)Alkyl-N(R₉)- ist,

R₉ H, C₁-C₆-Alkyl, -SO₂Phenyl, Benzyl, Phenethyl ist, wobei die Phenylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, CF₃ oder OCF₃;

Q Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, C₁-C₂-Halogenalkoxy, C₁-C₂-Halogenalkyl oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl ist, wobei die vorstehend angegebenen cyclischen Gruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder NR₆R₇; wobei

R₆ und R₇ unabhängig voneinander H, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl(C₁-C₄)alkyl, C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl(C₁-C₄)alkanoyl sind, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, OH, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl, CF₃ oder OCF₃ und

Z -NHC(O)Phenyl, -N(C₁-C₄-Alkyl)C(O)phenyl oder Phenyl ist, wobei die Phenylgruppen gegebenenfalls substituiert sind mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₂-Halogenalkoxy oder NO₂ oder Z -NHC(O)-(C₁-C₄)Alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl oder -N(C₁-C₄)alkyl-C(O)-(C₁-C₄)alkyl-(C₃-C₇)cycloalkyl ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei

R₁ H oder C₁-C₄-Alkyl ist;

R₂ Phenyl, Phenyl(C₁-C₄)alkyl ist, wobei der Phenylteil oder beide gegebenenfalls substituiert sind insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder -SO₂-(C₁-C₄)Alkyl;

R₁₀ H, C₁-C₄-Alkyl ist, wobei die Alkylgruppe gegebenenfalls substituiert ist mit Phenyl, welches gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, OH, NO₂, CF₃ oder OCF₃; und

mindestens einer von R₂₀ und R₂₁ H ist, wobei der andere H, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, OH, C₁-C₄-Alkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl oder N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₅)alkyl ist;

L₂ eine Bindung oder -C(O)NR₉-, -N(R₉)C(O)-, -N(R₉)SO₂-, -SO₂N(R₉)-, -N(R₉)-, -N(R₉)-(C₁-C₄)Alkyl- oder -(C₁-C₄)Alkyl-N(R₉)- ist; und

Q Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Furanyl, Thienyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Piperazinyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, OCF₃ oder NR₆R₇.

5. Verbindung nach Anspruch 4, wobei

L₂ eine Bindung oder -NR₉- ist; wobei R₉ H, C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl ist;

R₂ Phenyl, Benzyl oder Phenethyl ist, wobei der Phenylteil gegebenenfalls substituiert ist mit insgesamt 1, 2, 3 oder 4 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder -SO₂-(C₁-C₄)Alkyl;

Q Phenyl oder Pyridyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CF₃, OCF₃ oder NR₆R₇; und

Z Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₂-Halogenalkoxy oder NO₂.

6. Verbindung nach Anspruch 5, wobei der A-Ring Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Thiazolyl oder Pyrimidyl ist, wobei jeder davon gegebenenfalls substituiert ist mit 1 oder 2 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Halogenalkyl, Halogenalkoxy, NO₂, NH₂, NH(C₁-C₆) Alkyl, N(C₁-C₆)Alkyl(C₁-C₆)alkyl.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei R₁₀ H oder C₁-C₄-Alkyl ist; und L₃ eine Bindung oder -(C₁-C₄)Alkyl- ist.

8. Verbindung nach Anspruch 6 oder 7, wobei der A-Ring Pyrazolyl, Dihydropyrazolyl, Thiazolyl oder Pyrimidyl ist.

9. Verbindung nach Anspruch 6, 7 oder 8, wobei R₁ H ist.

10. Verbindung nach Anspruch 6, 7, 8 oder 9, wobei L₃ eine Bindung ist, und L₂ eine Bindung ist.

11. Verbindung nach Anspruch 9 oder 10, wobei der A-Ring Pyrazolyl oder Thiazolyl ist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 5 bis 11, wobei Z Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₂-Halogenalkoxy oder NO₂.

13. Verbindung nach Anspruch 12, wobei Z Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit einer Gruppe, ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, C₁-C₂-Halogenalkyl, C₁-C₂-Halogenalkoxy oder NO₂.

14. Verbindung nach Anspruch 13, wobei Z Phenyl ist.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 5 bis 12, wobei Q Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2 oder 3 Gruppen, unabhängig voneinander ausgewählt aus C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, CF₃ oder OCF₃.

16. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus

N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-([4-([3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-Methyl-N-([4-([5-(4-pentylphenyl)-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-([4-([3-(4-Methoxyphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-Methyl-N-([4-([5-(4-pentylphenyl)-3-[4-(trifluormethoxy)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-([4-([5-(4-Butoxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-([4-([4-(3-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-([4-([5-(4-Isopropylphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-([4-([4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-([4-([4-(4-Bromphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)carbonyl]phenyl)sulfonyl]phenylalanin;
 N-([4-([4,6-Bis(4-methoxyphenyl)pyrimidin-2-yl]amino)phenyl)sulfonyl]-N-methyl-L-phenylalanin;
 N-([4-([2-([4-Chlorbenzoyl]amino)-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-([4-([4-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-([4-([5-(4-Bromphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methylphenylalanin;
 N-([4-([2-([Cyclopentylacetyl]amino)-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methyl-L-phenylalanin;
 N-([4-([2-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl)sulfonyl]-N-methyl-L-phenylalanin;

N-({4-[5-(4-Ethylphenyl)-2-(6-methoxypyridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methyl-L-phenylalanin;
 N-([4-([4-(4-Chlorphenyl)-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]amino)phenyl}sulfonyl)-N-methyl-L-phenylalanin;
 N-([4-{3-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl}]phenyl)sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
 N-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
 N-([4-{4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl}]phenyl)sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
 N-({4-[4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-5-(4-ethylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
 N-({4-[5-(4-Bromphenyl)-3-(4-chlorphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
 N-({4-[3-(4-Chlorphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
 N-({4-[4-Brom-3-(4-chlorphenyl)-5-(4-pentylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}sulfonyl)-N-methylphenylalanin;
 N-({4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)-N-ethyl-L-phenylalanin;
 N-({4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)phenylalanin;
 N-({4-[2,5-Bis(4-ethylphenyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenyl}sulfonyl)phenylalanin;
 2-({4-[2-(2-Cyclopentyl-acetyl-amino)-5-(4-ethyl-phenyl)thiazol-4-yl]-benzolsulfonyl}-methyl-amino)-3-phenyl-propionsäure;
 2-({4-[2-(4-Chlor-benzoylamino)-5-(4-ethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]-benzolsulfonyl}-methyl-amino)-3-phenyl-propionsäure;
 2-({4-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-ethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]benzolsulfonyl}-ethyl-amino)-3-phenyl-propionsäure;
 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-ethyl-phenyl)-thiazol-4-yl]benzolsulfonylamino}-3-phenyl-propionsäure;
 2-({4-[2-(4-Chlor-phenyl)-5-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-thiazol-4-yl]-benzolsulfonyl}-ethyl-amino)-3-phenyl-propionsäure; oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon.

17. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes.

18. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach Anspruch 1 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen Trägerstoff, ein Lösungsmittel, ein Adjuvans oder ein Exzipiens.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen