



(19)
 Bundesrepublik Deutschland
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 018 389 A1** 2006.10.26

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 018 389.1**

(22) Anmeldetag: **20.04.2005**

(43) Offenlegungstag: **26.10.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 413/12 (2006.01)**

C07D 275/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65929
 Frankfurt, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
 gezogene Druckschriften:

WO 03/0 51 842 A2

WO 03/0 51 841 A2

(72) Erfinder:

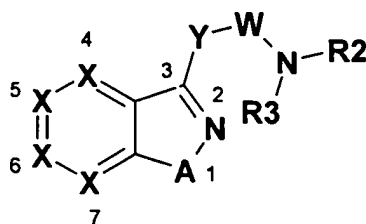
**Zoller, Gerhard, Dr., 61137 Schöneck, DE; Petry,
 Stefan, Dr., 65779 Kelkheim, DE; Müller, Günter,
 Dr., 65843 Sulzbach, DE; Heuer, Hubert, Dr., 55270
 Schwabenheim, DE; Tennagels, Norbert, Dr.,
 53721 Siegburg, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Azolderivate als Inhibitoren von Lipasen und Phospholipasen**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Azolderivate der allgemeinen Formel I mit den in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.



(I)

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Azolderivate der allgemeinen Formel I, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

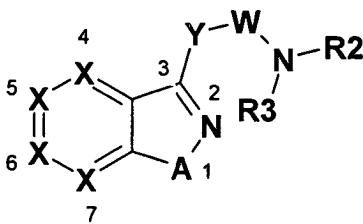
Stand der Technik

[0002] In der WO 2003/0051842 A2 werden Verbindungen zur Hemmung der hormonsensitiven Lipase beschrieben. Darunter sind auch Benzisoxazolderivate und Benzisothiazolderivate. Benzisoxazolderivate zur Hemmung von Glycogen Synthase Kinase-3 werden in der WO 2004/058749 beschrieben.

Aufgabenstellung

[0003] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von alternativen Verbindungen, die eine Hemmung der hormonsensitiven Lipase oder der endothelialen Lipase bewirken.

[0004] Gegenstand der Erfindung sind Azolderivate der allgemeinen Formel I



(I)

wobei bedeuten:

A S, O;

W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -O- oder -N(R₁);

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen -CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R₂ (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

R₄ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R₅ (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

[0005] Bevorzugt sind Verbindungen der Formeln I, worin

W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -O-, NR₁;

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R1 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR5-, -CR5R5-, -(C=R5)-, -NR5-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl bedeuten;

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR4, Cyclopropyl, Cyclopropylen.

[0006] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -O-;

R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR5-, -NR5-, -ersetzt sein können; und

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.

[0007] Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

NR2R3 für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR5 enthält.

[0008] Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin

X gleich oder verschieden =C(-R)- bedeutet.

[0009] Bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

X in Position 4, 5 und 6 für gleich oder verschieden =C(-R)-, in Position 7 für =N- steht.

[0010] Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I, worin

X in Position 4, 5 und 7 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht, in Position 6 R nicht für Wasserstoff steht.

[0011] Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Salze, Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

[0012] Die Alkylreste in den Substituenten R, R1, R2, R3, R4, R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders für Fluor oder Chlor.

[0013] Unter Aryl wird ein aromatisches carbocyclisches mono- oder bicyclisches Ring-System verstanden, das 6 bis 10 Atome im Ring oder in den Ringen enthält.

[0014] Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S ist.

[0015] Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

[0016] Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

[0017] Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

[0018] Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

[0019] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

[0020] Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I "auf Verbindung(en) der Formel I, wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate wie hierin beschrieben.

Verwendung

[0021] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I besitzen eine überraschende hemmende Wirkung an der Hormon Sensitiven Lipase, HSL, einem allosterischen Enzym in Adipozyten, das durch Insulin gehemmt wird und für den Abbau von Fetten in Fettzellen und damit für die Überführung von Fettbestandteilen in die Blutbahn verantwortlich ist. Eine Hemmung dieses Enzyms entspricht also einer insulinähnlichen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die letztlich zu einer Verminderung von freien Fettsäuren im Blut und von Blutzucker führt. Sie können also eingesetzt werden bei Entgleisungen des Stoffwechsels wie zum Beispiel beim nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus, beim diabetischen Syndrom und bei direkter Schädigung des Pankreas.

[0022] Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine hemmenden Wirkung auf die endotheliale Lipase (EL) besitzen. Das antiatherosklerotisch wirksame HDL ist das bevorzugte Substrat für EL. Eine Senkung des HDL-Spiegels führt zur Progression von Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen wie Metabolisches Syndrom und Koronare Herzerkrankungen. Eine Hemmung der EL sollte somit zur Vorbeugung von atherosklerotischen Erkrankungen führen.

[0023] Weiterhin wurde gefunden, dass die hemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I selektiv gegenüber anderen Lipasen ist.

[0024] Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1. – Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
2. Störungen der Insulin-Sensitivität von Muskel-, Fett- und Leberzellen (Insulin-Resistenz) – Metabolisches Syndrom
3. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
Besondere Aspekte sind dabei die
 - Hyperglykämie,
 - Verbesserung der Insulinresistenz,
 - Verbesserung der Glucose-Toleranz,
 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
 - Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
4. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:
 - hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-Konzentrationen
 - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration

- niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
- hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
- kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
- hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen
- 5. Verschiedenen andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sein können, sind wie:
 - Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
 - Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell und venös)
 - Hoher Blutdruck
 - Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach Myokardinfarkt, hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie
- 6. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:
 - Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
 - Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
 - Pankreatitis
 - Andere entzündliche Zustände
 - Retinopathie
 - Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
 - Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
 - solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
 - akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
 - Angiogenese
 - Neurodegenerative Erkrankungen
 - Alzheimersche Krankheit
 - Multiple Sklerose
 - Morbus Parkinson
 - Erythemato-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
 - Akne vulgaris
 - Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
 - Ekzeme und Neurodermitis
 - Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
 - Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
 - Keloide und Keloid-Prophylaxe
 - Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
 - Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
 - Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
 - Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
 - Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
 - Frostbeulen
 - Hoher Blutdruck
 - Syndrom X
 - Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
 - Asthma
 - Osteoarthritis
 - Lupus erythematodes (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
 - Vaskulitis
 - Auszehrung (Kachexie)
 - Gicht
 - Ischämie/Reperfusion Syndrom
 - Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

Galenik

[0025] Die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, die erforderlich ist, um den gewünschten biologi-

schen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3–10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0.05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

[0026] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

[0027] Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

[0028] Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, welche die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

[0029] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

[0030] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

[0031] Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

[0032] Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1 % bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

[0033] Die Verbindungen der Formeln I und II zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen geeignet.

Kombinationen mit anderen Medikamenten

[0034] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

[0035] Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen.

[0036] Beispielhaft seien genannt:

Antidiabetika

[0037] Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003, offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder Apidra®, sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder auch wie z.B. diejenen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden.

[0038] Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkenden Sulphonylharnstoffe, (z.B. in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart), Biguanide, Meglitinide,, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren, Insu-

lin-Sensitizer, z.B. PPAR- und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe wie z.B. Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme wie z.B. Glukosidase-Inhibitoren, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern.

[0039] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

[0040] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188) Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Sulphonylharnstoffe (z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid) oder Glinide (z.B. Repaglinid).

[0041] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

[0042] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR-gamma Agonist oder Thiazolidindion, wie z.B., Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

[0043] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino]acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[[2-hydroxy-1,1-dimethylethyl]amino]acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat) Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in PCT/EP03/06841, PCT/EP03/13454 und PCT/EP03/13455 direkt oder indirekt offenbart, verabreicht.

[0044] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

[0045] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Lipidmodulatoren

[0046] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin, Ivastatin, Itavastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin verabreicht.

[0047] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor verabreicht (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

[0048] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

[0049] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 0250027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiquaside, Pa-maqueside verabreicht.

[0050] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinduktor (siehe z.B. US 6,342,512) verabreicht.

[0051] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)); Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

[0052] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

[0053] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben, verabreicht.

[0054] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

[0055] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

[0056] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP-529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.

[0057] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, verabreicht.

[0058] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidanz verabreicht.

[0059] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

[0060] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

[0061] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

[0062] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.

Antiobesita

[0063] Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

[0064] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

[0065] Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

[0066] Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphtha-

lin-2-carbonsäure (2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-timethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-di-propyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocystimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-düsopropylaminoethylcarbamoyle)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR β -Agonisten verabreicht.

[0067] Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

[0068] Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin, Amphetamin, Mazindol oder Phentermin.

[0069] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

[0070] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht.

[0071] Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden, verabreicht.

[0072] Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

[0073] Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I wurde an folgenden Enzymtestsystemen geprüft:

1. Test auf Hemmung der HSL

1.1. Präparation der partiell gereinigten HSL:

[0074] Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten männlichen Ratten (Wistar, 220–250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß publizierter Verfahren gewonnen (z.B. S. Nilsson et al., *Anal. Biochem.* 158, 1986, 399–407; G. Fredrikson et al., *J. Biol. Chem.* 256, 1981, 6311 – 6320; H. Tornquist et al., *J. Biol. Chem.* 251, 1976, 813–819). Die Fettzellen aus 10 Ratten werden dreimal durch Flo-tation mit jeweils 50 ml Homogenisationspuffer (25 ml Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M Sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 μ g/ml Leupeptin, 10 μ g/ml Antipain, 20 μ g/ml Pepstatin) gewaschen und schließlich in 10 ml Homogenisationspuffer aufgenommen. Die Fettzellen werden im Teflon-in-Glas Homogenisator (Braun-Melsungen) durch 10 Hübe bei 1500 rpm und 15°C homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Der Unterstand zwischen der oben liegenden Fettschicht und dem Pellet wird abgenommen und die Zentrifugation wiederholt. Der daraus resultierende Unterstand wird erneut zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 20000 rpm, 45 min, 4°C). Der Unterstand wird abgenommen und mit 1 g Heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 \times gewaschen mit 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl)

versetzt. Nach Inkubation für 60 min bei 4°C (in Intervallen von 15 min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf pH 5.2 gebracht und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch Zentrifugation (Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 min, 4°C) gesammelt und in 2.5 ml 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13 % sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin/Pepstatin/Antipain suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 4°C gegen 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50 % Glycerin, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxiapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 % Glycerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrierungspuffer bei einer Flußrate von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen Äquilibrierungspuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt werden.

1.2. Assay auf HSL-Aktivität:

[0075] Für die Herstellung des Substrats werden 25–50 µCi [3H]Trioleoylglycerin (in Toluol), 6.8 µMol unmarkiertes Trioleoylglycerin und 0.6 mg Phospholipide (Phosphatidylcholin/Phosphatidylinositol 3:1 w/v) gemischt, über N₂ getrocknet und dann in 2 ml 0.1 M KPi (pH 7.0) durch Ultraschallbehandlung (Branson 250, Mikrospitze, Einstellung 1–2, 2 × 1 min im 1-min Intervall) aufgenommen. Nach Zugabe von 1 ml KPi und erneuter Ultraschallbehandlung (4 × 30 sec auf Eis in 30-sec Intervallen) wird 1 ml 20% BSA (in KPi) hinzugefügt (Endkonzentration Trioleoylglycerin 1.7 mM). Für die Reaktion werden 100 µl Substratlösung zu 100 µl HSL-Lösung (HSL präpariert wie oben, verdünnt in 20 mM KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 µg/ml Pepstatin, 10 µg/ml Leupeptin) pipettiert und für 30 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 3.25 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und von 1.05 ml 0.1 M K₂CO₃, 0.1 M Borsäure (pH 10.5) wird gut gemischt und schließlich zentrifugiert (800 × g, 20 min). Nach Phasentrennung wird ein Äquivalent der oberen Phase (1 ml) abgenommen und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationsmessung bestimmt.

1.3. Auswertung der HSL-Hemmwirkung:

[0076] Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC₅₀-Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

[0077] In diesem Test zeigten die Verbindungen der Beispiele folgende von IC₅₀-Werte:

Beispiel	IC ₅₀ [µM]	IC ₅₀ [µM]
	HSL	EL
1	0,12	
2	0,12	
3	0,1	
4	0,1	
5	0,1	
7		14,6
8		14,6

2. Test auf Hemmung der EL:

2.1. Präparation der EL

[0078] EL wird als sekretorisches Protein von rekombinanten Zell-Linien (CHO, HEK293) in hoher Konzentration in Zellkulturmedium abgegeben (konditioniertes Medium). Dieses wird nach Aufkonzentration als Enzymlösung eingesetzt.

2.2. Assay auf EL-Aktivität

[0079] Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes), 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) und 7,9 mg DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) in 393 µl Chloroform aufgenommen und im Anschluss 157 µl in ein frisches Reaktionsgefäß überführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Lipidgemisch in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst.

[0080] Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 60 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 45 µl der Substratlösung mit 1 µl Inhibitor entsprechender Konzentration (gelöst in DMSO, zur Kontrolle wird reine DMSO-Lösung verwendet) und 5 µl Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im Anschluß werden 3 µl des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem Fließmittel (Diäthylether Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen. Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

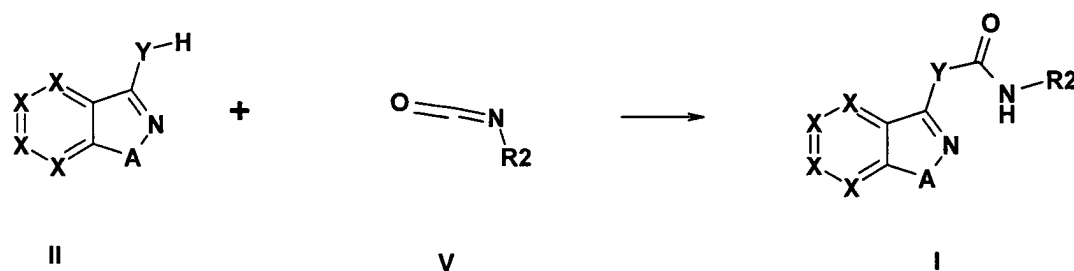
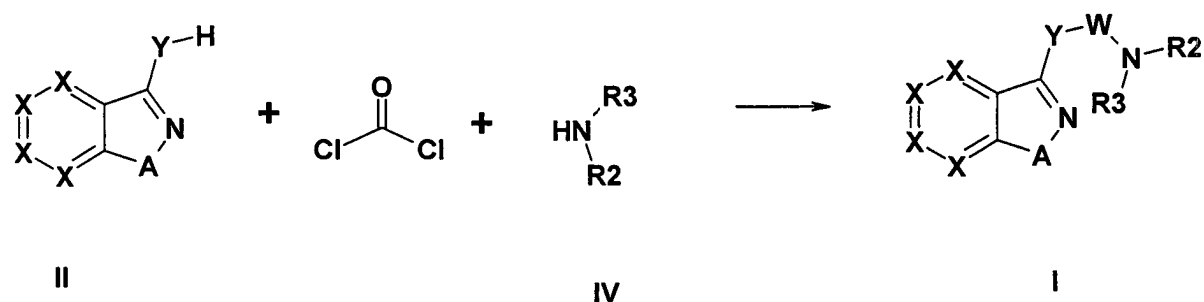
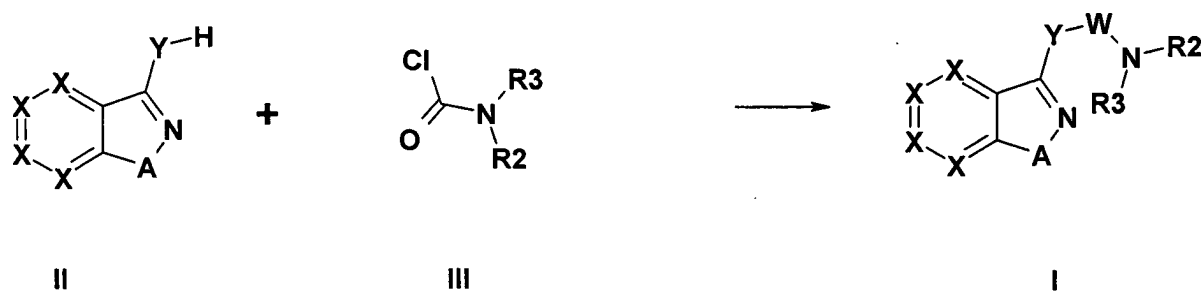
[0081] Zur Charakterisierung der enzymatischen Aktivität von endothelialer Lipase und der Wirkung von Inhibitoren wird das Phospholipase-spezifische Substrat 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine, (Hersteller Molecular Probes) verwendet. Durch Hydrolyse der A1 Esterbindung dieses Phospholipids durch das Enzym wird der Fluoreszenzfarbstoff Bodipy freigesetzt, der nach Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf einer HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) oder direkt im Reaktionsgefäß durch Messen der Fluoreszenz nachgewiesen werden kann. Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes), 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) und 7,9 mg DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) in 393 µl Chloroform aufgenommen und im Anschluss 157 µl in ein frisches Reaktionsgefäß überführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Lipidgemisch in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 60 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 45 µl der Substratlösung mit 1 µl Inhibitor entsprechender Konzentration (gelöst in DMSO, zur Kontrolle wird reine DMSO-Lösung verwendet) und 5 µl Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im Anschluß werden 3 µl des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem Fließmittel (Diäthylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen. Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

2.3. Auswertung der EL-Hemmwirkung:

[0082] In Abhängigkeit der verwendeten Inhibitorkonzentration ergibt sich eine Reduktion der enzymatischen Aktivität, die Inhibitorkonzentration, bei welcher eine halbmaximale Enzymaktivität beobachtet wird, wird als IC50 bezeichnet.

Verfahren zur Herstellung

[0083] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von substituierten, bzw. unsubstituiertem Azolen II mit Carbamoylchloriden III (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Azolen II mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und weiterer Umsetzung des erhaltenen Azolcarbonsäurederivats mit Aminin IV (Methode B). Für Verbindungen bei denen R3 Wasserstoff ist, können die Azole II auch mit den entsprechenden Isoocyanaten V $R2-N=C=O$ umgesetzt werden.



[0084] Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonate zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenechlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan, Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt.

[0085] Die als Ausgangsverbindungen II eingesetzten Azole oder entsprechenden Azasubstituierten Derivate sind kommerziell erhältlich oder lassen sich nach Literatur bekannten Verfahren herstellen (z.B. K. Bowden, G. Crank, W. J. Roos, J.Chem.Soc. 1968, 172–185; T. Chiyoda, K. Iida, K. Takatori, M. Kajiwara, Synlett 2000, 10, 1427–1428; M.A. Khan, F.K. Rafla, J.Chem.Soc. 1975, 693–694).

Ausführungsbeispiel

[0086] Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiel 1:

4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure-6-chloro-benzo[d]isoxazol-3-yl ester

[0087] 200 mg (1.18 mmol) 6-Chloro-benzo[d]isoxazol-3-ol, 228.7 mg (1.41 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid und 164 µl (2.36 mmol) Triethylamin wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1 % TFA) gereinigt. Ausbeute: 147 mg (42%), M+H+: 295.2.

Beispiel 2:

4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

[0088] 125 mg (0.918 mmol) Isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-ol, 178 mg (1.1 mmol) 4-Methyl-piperidine-1-carbonylchloride und 255 µl (1.84 mmol) Triethylamin wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden nochmals 89 mg (0.55 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid und 128 µl (0.92 mmol) Triethylamin zugegeben und weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1 % TFA) gereinigt. Ausbeute: 101 mg (42%), M+H+: 262.1.

Beispiel 3:

4-Trifluoromethyl-piperidine-1-carbonsäure-6-chloro-benzo[d]isoxazol-3-yl ester

[0089] Analog Beispiel 1 wurden 200 mg (1.18 mmol) 6-Chloro-benzo[d]isoxazol-3-ol mit 305 mg (1.41 mmol) 4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 229 mg (56%), M+H+: 349.05.

Beispiel 4:

4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure-isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

[0090] Analog Beispiel 1 wurden 60 mg (0.4 mmol) Isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-one mit 76 mg (0.47 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 29 mg (27%), M+H+: 278.13.

Beispiel 5:

4-Methyl-piperidine-1-carbonsäure-benzo[d]isothiazol-3-yl ester

[0091] Analog Beispiel 1 wurden 45 mg (0.3 mmol) Benzo[d]isothiazol-3-one mit 58 mg (0.36 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 26 mg (32%), M+H+: 277.14.

Beispiel 6:

1-Hexyl-3-(5-nitro-benzo[d]isothiazol-3-yl)-harnstoff

[0092] 100 mg (0.513 mmol) 5-Nitro-benzo[d]isothiazol-3-ylamin wurden in 5 ml THF suspendiert. Nach Zugabe von 78.1 mg (0.61 mmol) 1-Isocyanato-hexan wurde 2 h bei RT und 2 h bei 70°C gerührt. Dann wurden nochmals 0.3 mmol 1-Isocyanatohexan zugegeben und weitere 6 h bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1 % TFA) gereinigt. Ausbeute: 18 mg (11%), M+H+: 323.15.

Beispiel 7:

1-(2-Methyl-benzyl)-3-(5-nitro-benzo[d]isothiazol-3-yl)-harnstoff

[0093] Analog Beispiel 6 wurden 100 mg (0.51 mmol) 5-Nitro-benzo[d]isothiazol-3-ylamin mit 90.4 mg (0.61 mmol) 1-Isocyanatomethyl-2-methyl-benzol umgesetzt. Ausbeute: 11 mg (6%), M+H+: 343.16.

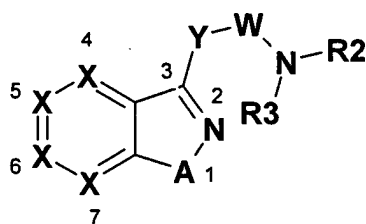
Beispiel 8:

1-Benzo[d]isoxazol-3-yl-3-hexyl-harnstoff

[0094] Analog Beispiel 6 wurden 100 mg (0.75 mmol) 5-Nitro-benzo[d]isothiazol-3-ylamin mit 114 mg (0.89 mmol) 1-Isocyanato-hexan umgesetzt. Ausbeute: 27 mg (14%), M+H+: 262.15

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



(I)

worin:

A S, O;

W -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -O- oder -N(R1);

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-, -(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen -CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R₂ (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;

R₄ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R₅ (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;

bedeuten,

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -O-, NR₁;

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfonyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R₁ H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R₂ (C₆-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

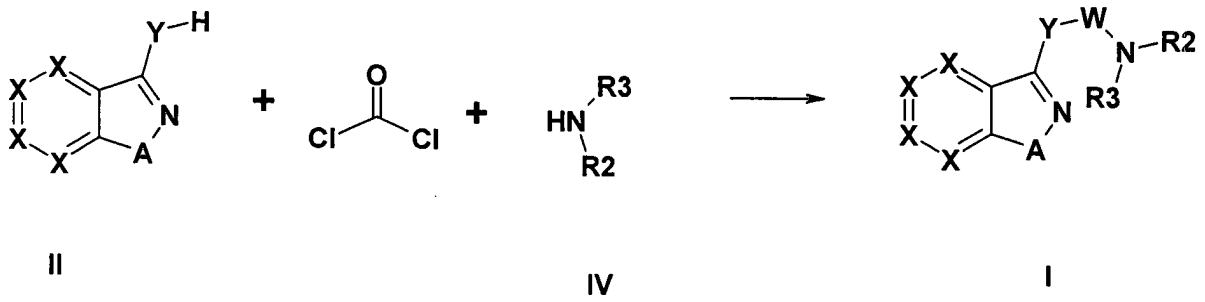
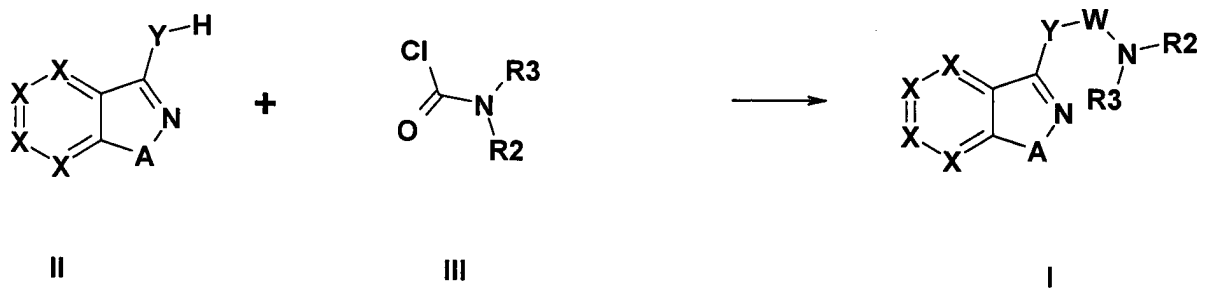
R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

R₄ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R₅ (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen

bedeuten.

3. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
W -(C=O)-;
X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;
Y -O-;
R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;
R₂ (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;
R₃ H, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und
R₅ (C₁-C₆)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.
4. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass NR₂R₃ für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR₅ enthält.
5. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass X gleich oder verschieden =C(-R)- bedeutet.
6. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass X in Position 4, 5 und 6 für gleich oder verschieden =C(-R)-, in Position 7 für =N- steht.
7. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass X in Position 4, 5 und 7 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht, in Position 6 R nicht für Wasserstoff steht.
8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.
9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.
10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
11. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
12. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.
13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.
14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.
15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Azole der Formel II
a) mit Carbamoylchloriden der Formel III acyliert werden; oder
b) in zwei Stufen zunächst mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbon säureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und einem zweiten Schritt mit Aminen der Formel IV umgesetzt werden,
worin die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben.



17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R3 Wasserstoff gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Azole der Formel II mit Isocyanaten der Formel V: O=C=N-R2 umgesetzt werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen