



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 04 029 691 T1 2007.11.08**

(12)

Veröffentlichung der Patentansprüche

der europäischen Patentanmeldung mit der
(97) Veröffentlichungsnummer: **1 520 582**
in deutscher Übersetzung (Art. II § 2 Abs. 1 IntPatÜG)
(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 029 691.5**
(96) Europäischer Anmeldetag: **02.02.1999**
(97) Veröffentlichungstag
der europäischen Anmeldung: **06.04.2005**
(46) Veröffentlichungstag der Patentansprüche
in deutscher Übersetzung: **08.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/69** (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 38/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
73409 P 02.02.1998 US

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(71) Anmelder:
Trustees of Tufts College, Medford, Mass., US;
New England Medical Center Hospitals, Inc.,
Boston, Mass., US; 1149336 Ontario Inc., Toronto,
Ontario, CA

(72) Erfinder:
Bachovchin, William W., Melrose, MA 02176, US;
Plaut, Andrew G., Lexington, MA 0242, US;
Drucker, Daniel, Toronto, Ontario M6B 3G3, CA

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verwendung von Dipetidylpeptidasehemmer zur Regulierung des Glukosemetabolismus**

(57) Hauptanspruch: Verwendung eines Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitors und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Modifizierung des Glucose-Stoffwechsels eines Lebewesens, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

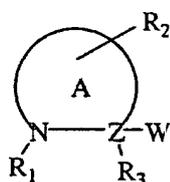
Patentansprüche

1. Verwendung eines Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitors und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Modifizierung des Glucose-Stoffwechsels eines Lebewesens, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

2. Verwendung eines Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitors und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes-Typ II bei einem Lebewesen, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Inhibitor einen K_i -Wert für die DPIV-Hemmung von 1.0 nM oder weniger aufweist.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel:

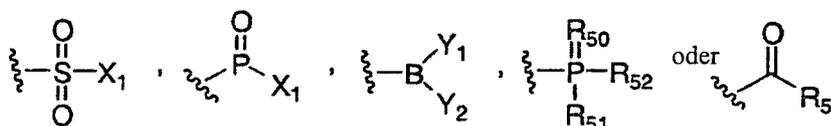


dargestellt ist,
wobei

A einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bedeutet, der das N- und ein α -Kohlenstoffatom einschließt;

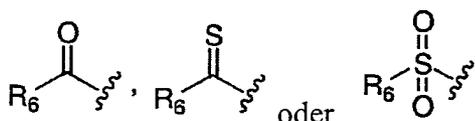
Z C oder N bedeutet;

W CN, $-\text{CH}=\text{NR}_5$, eine funktionelle Gruppe, die mit einem Rest der aktiven Stelle der Ziel-Protease reagiert, oder



darstellt,

R_1 ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon oder eine Amino-Schutzgruppe oder



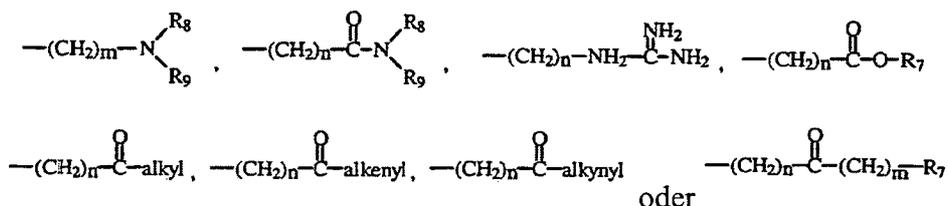
bedeutet;

R_2 abwesend ist oder einen oder mehrere Substituenten an dem Ring A bedeutet, von denen jeder unabhängig Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkenyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$ sein kann;

falls Z N ist, R_3 Wasserstoff bedeutet, falls Z C ist, R_3 Wasserstoff oder Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkenyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$ bedeutet;

R_5 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, $-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{X}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-Alkinyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-Alkinyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ bedeutet;

R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Alkinyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkenyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkinyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{-S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$,



bedeutet;

R_7 bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder einen Heterocyclus bedeutet;

R'_7 bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet;

R_8 und R_9 jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{---R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{---Alkyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{---Alkenyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{---Alkynyl}$ oder $-\text{C}(=\text{O})\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---R}_7$ bedeuten;

oder R_8 und R_9 zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

R_{50} O oder S bedeutet;

R_{51} N_3 , SH, NH_2 , NO_2 oder OR'_7 bedeutet;

R_{52} Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR'_7 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R_{51} und R_{52} zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X_1 Halogen bedeutet;

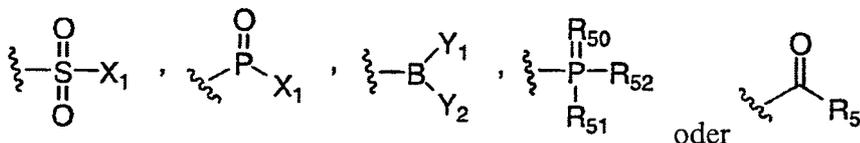
X_2 und X_3 jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

Y_1 und Y_2 unabhängig oder zusammen OH oder ein Rest sein können, der zu einer Hydroxylgruppe hydrolysiert werden kann, einschließlich cyclischer Derivate, in denen Y_1 und Y_2 über einen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur verbunden sind;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei

W CN, $-\text{CH}=\text{NR}_5$,



bedeutet;

R_5 H, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, $-\text{C}(X_1)(X_2)X_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{---R}_7$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---O---Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---O---Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---O---Alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---O---}(\text{CH}_2)_m\text{---R}_7$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---SH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---S---Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---S---Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---S---Alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---S---}(\text{CH}_2)_m\text{---R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ bedeutet;

R_7 bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet;

R'_7 bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder einen Heterocyclus bedeutet; und

Y_1 und Y_2 unabhängig voneinander oder zusammen OH oder ein Rest sein können, der zu einer Hydroxylgruppe hydrolysiert werden kann, einschließlich cyclischer Derivate, in denen Y_1 und Y_2 über einen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur verbunden sind;

R_{50} O oder S bedeutet;

R_{51} N_3 , SH, NH_2 , NO_2 oder OR'_7 bedeutet;

R_{52} Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR'_7 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R_{51} und R_{52} zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

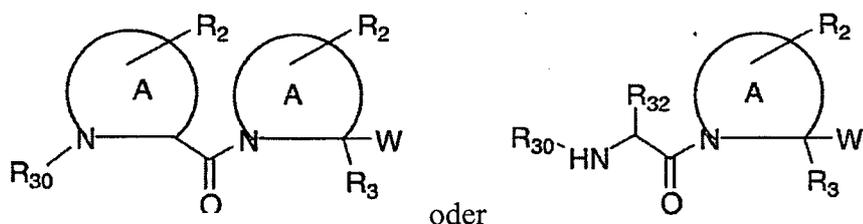
X_1 Halogen bedeutet;

X_2 und X_3 jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

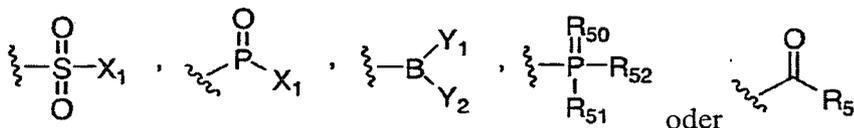
n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel:



dargestellt ist, wobei

A einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bedeutet, welcher ein N- und ein C α -Kohlenstoffatom einschließt;
W CN, -CH=NR₅,



bedeutet,

R₂ abwesend ist oder einen oder mehrere Substituenten an dem Ring A bedeutet, von denen jeder unabhängig Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, -(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-Niederalkyl, -(CH₂)_m-O-Niederalkenyl, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-Niederalkyl, -(CH₂)_m-S-Niederalkenyl oder -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇ bedeutet;

R₃ Wasserstoff oder Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, -(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-Niederalkyl, -(CH₂)_m-O-Niederalkenyl, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-Niederalkyl, -(CH₂)_m-S-Niederalkenyl oder -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇ bedeutet;

R₅ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, -C(X₁)(X₂)X₃, -(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-O-Alkyl, -(CH₂)_n-O-Alkenyl, -(CH₂)_n-O-Alkinyl, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_n-SH, -(CH₂)_n-S-Alkyl, -(CH₂)_n-S-Alkenyl, -(CH₂)_n-S-Alkinyl, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇, -C(O)C(O)NH₂ oder -C(O)C(O)OR'₇ bedeutet;

R₇ bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R'₇ bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R₃₂ ein kleiner hydrophober Rest ist;

R₃₀ ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon oder eine Amino-Schutzgruppe bedeutet;

R₅₀ O oder S bedeutet;

R₅₁ N₃, SH, NH₂, NO₂ oder OR'₇ bedeutet;

R₅₂ Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR'₇ oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R₅₁ und R₅₂ zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X₁ Halogen bedeutet;

X₂ und X₃ jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

Y₁ und Y₂ unabhängig voneinander oder zusammen OH oder ein Rest sein können, der zu einer Hydroxylgruppe hydrolysiert werden kann, einschließlich cyclischer Derivate, in denen Y₁ und Y₂ über einen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur verbunden sind;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

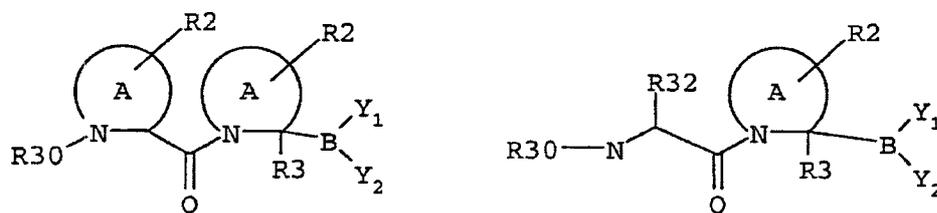
n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

7. Verwendung eines oder mehrerer Dipeptidylpeptidase IV (DPIV)-Inhibitoren und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Modifizierung des Stoffwechsels eines Peptidhormons bei einem Lebewesen, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist, und das Peptidhormon aus Wachstumshormonfreisetzendem Faktor (GHRF), vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP), Peptidhistidinisoleucin (PHI), Hypophyse-Adenylatcyclase-aktivierendem Peptid (PACAP), Magensäure-hemmendem Peptid (GIP), Helodermin, Peptid YY und Neuropeptid Y ausgewählt ist.

8. Verwendung eines Boronylpeptidomimetikums eines Peptids, ausgewählt aus Pro-Pro, Ala-Pro und (D)-Ala-(L)-Ala und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträgli-

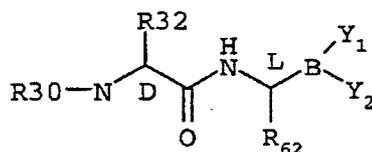
chen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Modifizierung des Glucose-Stoffwechsels eines Lebewesens, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei das Boronylpeptidomimetikum durch die allgemeine Formel:



oder

oder



wiedergegeben ist,

wobei

jedes A unabhängig voneinander einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bedeutet, der das N- und ein α -Kohlenstoffatom einschließt;

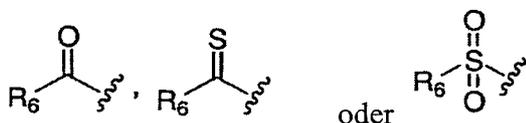
R_2 abwesend ist oder einen oder mehrere Substituenten an dem Ring A bedeutet, von denen jeder unabhängig voneinander Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkenyl, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkenyl oder $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ sein kann;

R_3 Wasserstoff oder Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkenyl, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkenyl oder $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ bedeutet;

R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -Alkyl, $-(CH_2)_m-O$ -Alkenyl, $-(CH_2)_m-O$ -Alkinyl, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -Alkyl, $-(CH_2)_m-S$ -Alkenyl, $-(CH_2)_m-S$ -Alkinyl oder $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ bedeutet;

R_7 bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder einen Heterocyclus bedeutet;

R_{30} ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon oder eine Amino-Schutzgruppe oder



bedeutet;

R_{32} einen kleinen hydrophoben Rest bedeutet;

R_{62} Niederalkyl oder Halogen bedeutet;

Y_1 und Y_2 unabhängig voneinander oder zusammen OH oder ein Rest sein können, der zu einer Hydroxylgruppe hydrolysiert werden kann, einschließlich cyclischer Derivate, bei denen Y_1 und Y_2 über einen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur verbunden sind;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Boronylpeptidomimetikum einen EC_{50} -Wert zur Hemmung der Glucose-Toleranz von 10 nM oder weniger aufweist.

11. Verwendung eines oder mehrerer Protease-Inhibitoren, die die DPIV-vermittelte Proteolyse mit einem

K_i -Wert im nanomolaren oder niedrigeren Bereich hemmen, und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Modifizierung des Glucose-Stoffwechsels bei einem Glucose-intoleranten Lebewesen, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactininhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

12. Verwendung eines oder mehrerer Protease-Inhibitoren und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes vom Typ II bei einem Glucose-intoleranten Lebewesen, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactininhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

13. Verwendung eines oder mehrerer Dipeptidylpeptidase N (DPIV)-Inhibitoren und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Modifizierung des Stoffwechsels eines Peptidhormons bei einem Glucose-intoleranten Lebewesen, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist und der Inhibitor DPIV mit einem K_i -Wert im nanomolaren oder niedrigeren Bereich hemmt, in einer Menge, die ausreicht, um die Plasma-Halbwertszeit des Peptidhormons zu erhöhen, wobei das Peptidhormon aus Wachstumshormon-freisetzendem Faktor (GHRF), vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP), Peptidhistidinoleucin (PHI), Hypophyse-Adenylatcyclase-aktivierendem Peptid (PACAP), Magensäure-hemmendem Peptid (GIP), Helodermin, Peptid YY und Neuropeptid Y ausgewählt ist.

14. Verwendung eines Boronylpeptidomimetikum-Inhibitors eines Peptids, ausgewählt aus Pro-Pro, Ala-Pro und (D)-Ala-(L)-Ala und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Modifizierung des Glucose-Stoffwechsels eines Glucose-intoleranten Lebewesens, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei die Glucose-Intoleranz bei dem Lebewesen eine Folge eines Fehlens oder einer Störung des ein Peptid vom Glucagon-Typ codierenden Gens ist.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei das Peptid vom Glucagon-Typ GLP-2 ist.

17. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 9, 11, 12, 13 oder 14, wobei der Inhibitor einen EC_{50} -Wert zur Modifizierung des Glucose-Stoffwechsels aufweist, der mindestens eine Größenordnung kleiner ist als sein EC_{50} -Wert für die Immunsuppression.

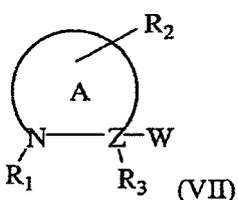
18. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 9, 11, 12, 13 oder 14, wobei der Inhibitor einen EC_{50} -Wert zur Hemmung der Glucosetoleranz im nanomolaren oder niedrigeren Bereich aufweist.

19. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2, 11, 12, 13 oder 14, wobei der Inhibitor einen K_i -Wert für die DPIV-Hemmung von 10 nM oder weniger aufweist.

20. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 11, 12 oder 13, wobei der Inhibitor ein Peptidomimetikum eines Peptids ist, das aus Pro-Pro, Ala-Pro und (D)-Ala-(L)-Ala ausgewählt ist.

21. Verwendung nach Anspruch 1, 2, 11, 12, 13 oder 14, wobei der Inhibitor ein Molekulargewicht von weniger als 7500 amu aufweist.

22. Verwendung nach Anspruch 11, 12, 13 oder 14, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel VII:



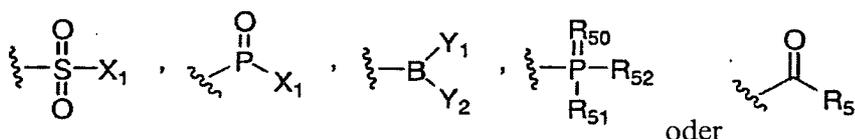
dargestellt ist,

wobei:

A einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bedeutet, der ein N- und ein Cα-Kohlenstoffatom einschließt;

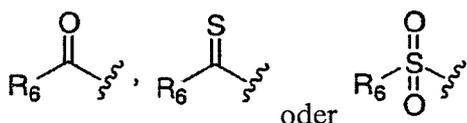
Z C oder N bedeutet;

W CN, -CH-NR₅,



bedeutet;

R₁ ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogen oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogen oder eine Amino-Schutzgruppe,



bedeutet;

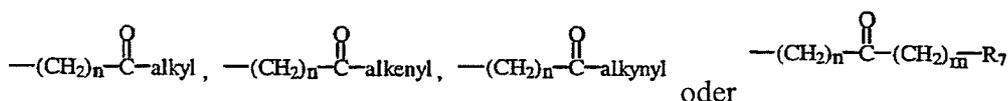
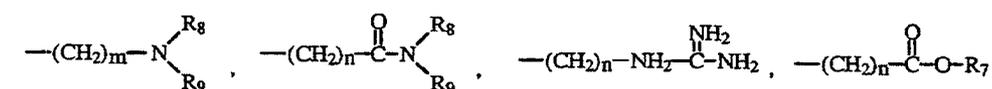
R₂ abwesend ist oder einen oder mehrere Substituenten an dem Ring A bedeutet, von denen jeder unabhängig Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkenyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{-S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$ sein kann;

falls Z N ist, R₃ Wasserstoff bedeutet;

falls Z C ist, R₃ Wasserstoff oder Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Niederalkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Niederalkenyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_m\text{-S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$ ist;

R₅ Wasserstoff Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, $-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{X}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH})_n\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-Alkyl}$, $-(\text{CH})_n\text{-O-Alkenyl}$, $-(\text{CH})_n\text{-O-Alkinyl}$, $-(\text{CH})_n\text{-O}-(\text{CH})_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH})_n\text{-SH}$, $-(\text{CH})_n\text{-S-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-Alkinyl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-S}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ bedeutet;

R₆ Wasserstoff Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH})_m\text{-O-Alkyl}$, $-(\text{CH})_m\text{-O-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Alkinyl}$, $-(\text{CH})_m\text{-O}-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH})_m\text{-SH}$, $-(\text{CH})_m\text{-S-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkenyl}$, $(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkinyl}$, $-(\text{CH})_m\text{-S}-(\text{CH})_m\text{-R}_7$,



bedeutet;

R₇ bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R'₇ bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R₈ und R₉ jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkenyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkinyl}$ oder $-\text{C}(=\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$ bedeuten;

oder R₈ und R₉ zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

R₅₀ O oder S bedeutet;

R₅₁ N₃, SH, NH₂, NO₂ oder OR'₇ bedeutet;

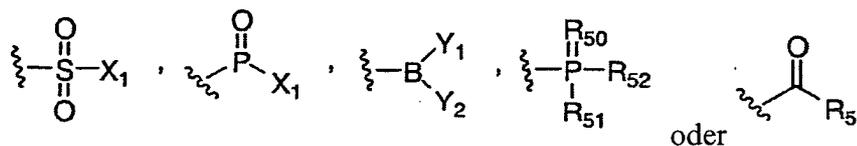
R₅₂ Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR'₇ oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R₅₁ und R₅₂ zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X₁ Halogen bedeutet;

X₂ und X₃ jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und
n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei
W CN, -CH=NR₅,



bedeutet;

R₅ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, -C(X₁)(X₂)X₃, -(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-O-Alkyl, -(CH₂)_n-O-Alkenyl, -(CH₂)_n-O-Alkynyl, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_n-SH, -(CH₂)_n-S-Alkyl, -(CH₂)_n-S-Alkenyl, -(CH₂)_n-S-Alkynyl, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-R₇, -C(O)C(O)NH₂ oder -C(O)C(O)OR'₇ bedeutet;

R₇ bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet;

R'₇ bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet;

Y₁ und Y₂ unabhängig voneinander oder zusammen Hydroxyl sein können oder Y₁ und Y₂ zusammengenommen über einen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur verbunden sind, der unter physiologischen Bedingungen zu Hydroxygruppen hydrolysiert wird;

R₅₀ O oder S bedeutet;

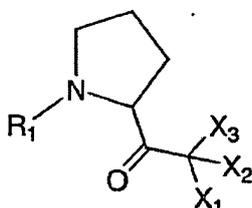
R₅₁ N₃, SH, NH₂, NO₂ oder OR'₇ bedeutet;

R₅₂ Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR'₇ oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R₅₁ und R₅₂ zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X₁ Halogen bedeutet; und

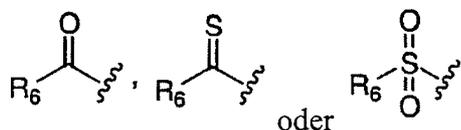
X₂ und X₃ jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten.

24. Verwendung nach Anspruch 1, 2 oder 22, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel:



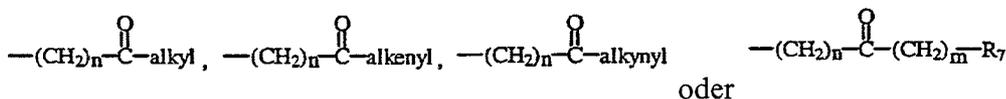
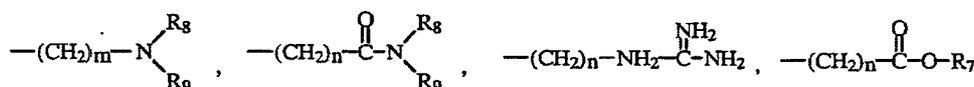
dargestellt ist,
wobei

R₁ ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon,



bedeutet;

R₆ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, -(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-O-Alkyl, -(CH₂)_m-O-Alkenyl, -(CH₂)_m-O-Alkynyl, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-R₇, -(CH₂)_m-SH, -(CH₂)_m-S-Alkyl, -(CH₂)_m-S-Alkenyl, -(CH₂)_m-S-Alkynyl, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_m-R₇,



bedeutet;

R_7 Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder einen Heterocyclus bedeutet;

R_8 und R_9 jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-C(=O)-Alkyl$, $-C(=O)-Alkenyl$, $-C(=O)-Alkenyl$ oder $-C(=O)-(CH_2)_m-R_7$ bedeuten oder

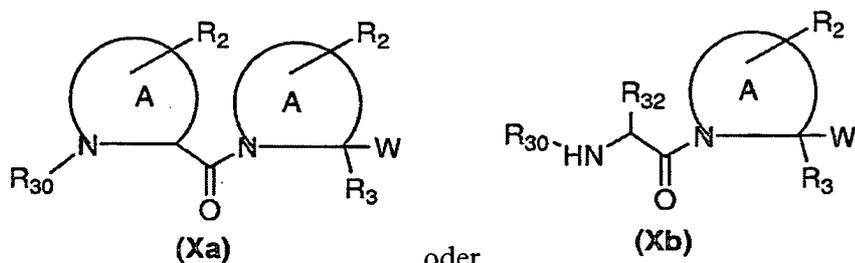
R_8 und R_9 zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X_1 , X_2 und X_3 jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

25. Verwendung nach Anspruch 22, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel Xa oder Xb:

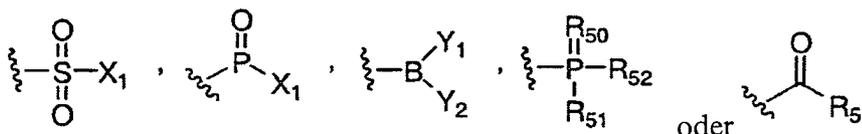


dargestellt ist,

wobei

A einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bedeutet, der ein N- und ein α -Kohlenstoffatom einschließt;

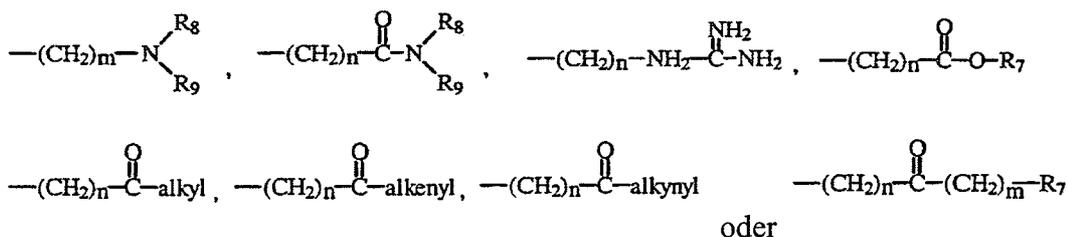
W CN, $-CH=NR_5$,



bedeutet;

R_5 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, $-C(X_1)(X_2)X_3$, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-O-Alkyl$, $-(CH_2)_n-O-Alkenyl$, $-(CH_2)_n-O-Alkinyl$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_n-SH$, $-(CH_2)_n-S-Alkyl$, $-(CH_2)_n-S-Alkenyl$, $-(CH_2)_n-S-Alkinyl$, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$, $-C(O)C(O)NH_2$ oder $-C(O)C(O)OR_7$ bedeutet;

R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-Alkyl$, $-(CH_2)_m-O-Alkenyl$, $-(CH_2)_m-O-Alkinyl$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S-Alkyl$, $-(CH_2)_m-S-Alkenyl$, $-(CH_2)_m-S-Alkinyl$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$,



bedeutet;

R_7 bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R_7' bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R_8 und R_9 jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-C(=O)-Alkyl$, $-C(=O)-Alkenyl$, $-C(=O)-Alkinyl$ oder $-C(=O)-(CH_2)_m-R_7$ bedeuten;

oder R_8 und R_9 zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

R_{32} ein kleiner hydrophober Rest ist;

R_{30} ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon oder eine Amino-Schutzgruppe bedeutet,

R_{50} O oder S bedeutet;

R_{51} N_3 , SH, NH_2 , NO_2 oder OR_7' bedeutet;

R_{52} Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR_7 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R_{51} und R_{52} zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X_1 Halogen bedeutet;

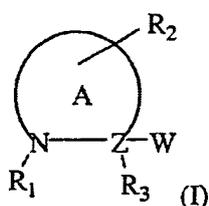
X_2 und X_3 jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

Y_1 und Y_2 unabhängig oder zusammen OH oder ein Rest sein können, der zu einer Hydroxylgruppe hydrolysiert werden kann, einschließlich cyclischer Derivate, in denen Y_1 und Y_2 über einen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur verbunden sind;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

26. Verwendung eines oder mehrerer Dipeptidylpeptidase-Inhibitoren und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder eines pharmazeutisch verträgliches Salzes davon für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes vom Typ II bei einem Lebewesen, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf ATP-abhängige Kanäle von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist und der Inhibitor durch die allgemeine Formel I:



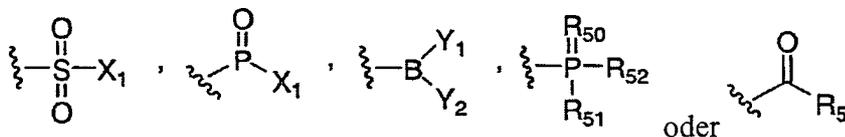
dargestellt ist,

wobei

A einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclen bedeutet, der ein N- und ein α -Kohlenstoffatom einschließt;

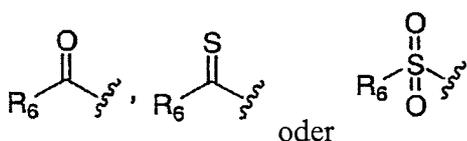
Z C oder N bedeutet;

W CN, $-CH=NR_5$,



bedeutet;

R_1 ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogen oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogen oder eine Amino-Schutzgruppe oder



bedeutet;

R_2 abwesend ist oder einen oder mehrere Substituenten an dem Ring A bedeutet, von denen jeder unabhängig Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkenyl, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkenyl oder $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ sein kann;

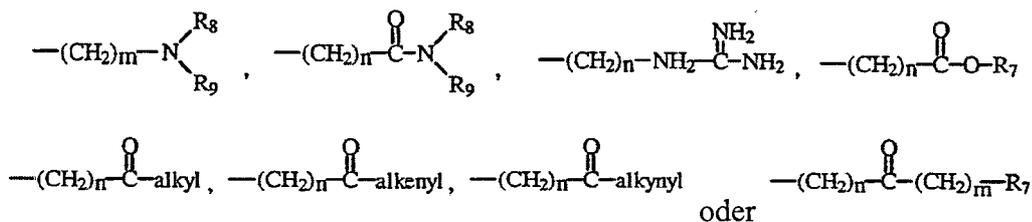
falls Z N ist, R_3 Wasserstoff bedeutet;

falls Z C ist, R_3 Wasserstoff oder Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-O$ -Niederalkenyl, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkyl, $-(CH_2)_m-S$ -Niederalkenyl oder $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ ist;

R_5 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, $-C(X_1)(X_2)X_3$, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -Alkyl, $-(CH_2)_m-O$ -Alkenyl, $-(CH_2)_m-O$ -Alkinyl, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -Alkyl, $-(CH_2)_m-S$ -Alkenyl, $-(CH_2)_m-S$ -Alkinyl, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$, $-C(O)C(O)NH_2$ oder $-C(O)C(O)OR_7$ bedeutet;

R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O$ -Alkyl, $-(CH_2)_m-O$ -Alkenyl, $-(CH_2)_m-O$ -Alkinyl, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S$ -Alkyl, $-(CH_2)_m-S$ -Alkenyl, $-(CH_2)_m-S$ -Al-

kinyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-(CH}_2)_m\text{-R}_7$,



bedeutet;

R_7 bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet;

R'_7 bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclyl bedeutet;

R_8 und R_9 jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkenyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkynyl}$ oder $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2)_m\text{-R}_7$ bedeuten;

oder R_8 und R_9 zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

R_{50} O oder S bedeutet;

R_{51} N_3 , SH, NH_2 , NO_2 oder OR'_7 bedeutet;

R_{52} Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR'_7 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R_{51} und R_{52} zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X_1 Halogen bedeutet;

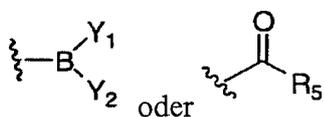
X_2 und X_3 jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

Y_1 und Y_2 unabhängig oder zusammen OH oder Alkoxy sein können, oder Y_1 und Y_2 zusammengenommen über einen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur verbunden sind, der unter physiologischen Bedingungen zu Hydroxygruppen hydrolysiert wird;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

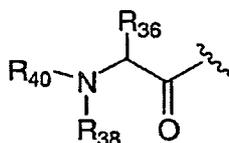
n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

27. Verwendung nach Anspruch 5, 22 oder 26, wobei W



bedeutet.

28. Verwendung nach Anspruch 5, 22 oder 26, wobei R_1



bedeutet;

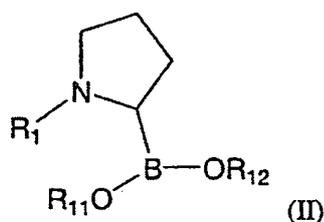
R_{36} einen kleinen hydrophoben Rest bedeutet und R_{38} Wasserstoff ist oder R_{36} und R_{38} zusammen einen 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus bilden, der das N- und ein α -Kohlenstoffatom wie vorstehend definiert beinhaltet; und

R_{40} ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon oder eine Amino-Schutzgruppe bedeutet.

29. Verwendung nach Anspruch 4, 22 oder 26, wobei R_5 Wasserstoff oder ein halogeniertes Niederalkyl ist.

30. Verwendung nach Anspruch 4, 22 oder 26, wobei X_1 Fluor ist und X_2 und X_3 , falls sie Halogenatome sind, Fluor sind.

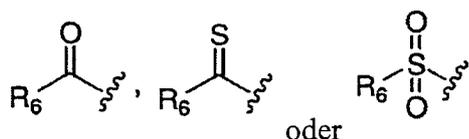
31. Verwendung nach Anspruch 4, 22 oder 26, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel (II):



dargestellt ist,

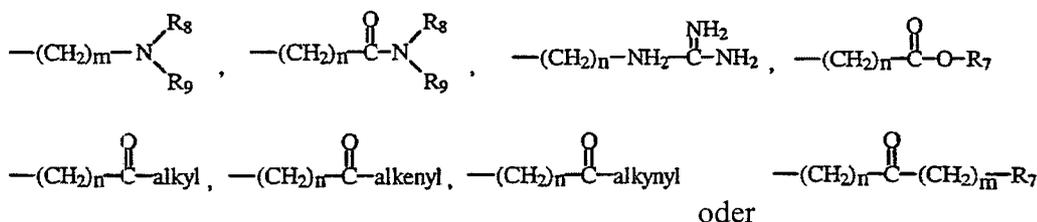
wobei

R_7 ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon,



bedeutet,

R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-Alkyl$, $-(CH_2)_m-O-Alkenyl$, $-(CH_2)_m-O-Alkynyl$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S-Alkyl$, $-(CH_2)_m-S-Alkenyl$, $-(CH_2)_m-S-Alkynyl$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$,



bedeutet;

R_7 Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder einen Heterocyclus bedeutet;

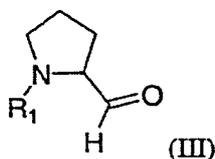
R_8 und R_9 jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-C(=O)-Alkyl$, $-C(=O)-Alkenyl$, $-C(=O)-Alkynyl$ oder $-C(=O)-(CH_2)_m-R_7$ bedeuten oder R_8 und R_9 zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

R_{11} und R_{12} jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeuten oder R_{11} und R_{12} zusammengenommen mit den O-B-O-Atomen, an die sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

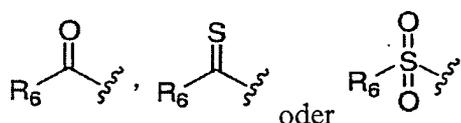
32. Verwendung nach Anspruch 4, 22 oder 26, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel III:



dargestellt ist,

wobei

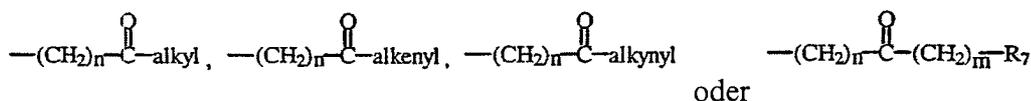
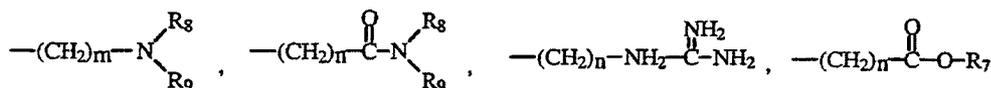
R_1 ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder ein Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon,



bedeutet;

R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, $-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-Alkyl$, $-(CH_2)_m-O-Alkenyl$, $-(CH_2)_m-O-Alkynyl$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$, $-(CH_2)_m-SH$, $-(CH_2)_m-S-Alkyl$, $-(CH_2)_m-S-Alkenyl$, $-(CH_2)_m-S-Alkynyl$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$,

nyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-(CH}_2)_m\text{-R}_7$,



bedeutet;

R_7 Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder einen Heterocyclus bedeutet;

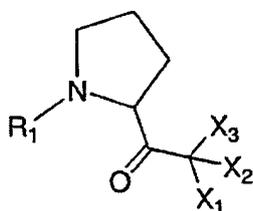
R_8 und R_9 jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkenyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkynyl}$ oder $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2)_m\text{-R}_7$ bedeuten;

oder R_8 und R_9 zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

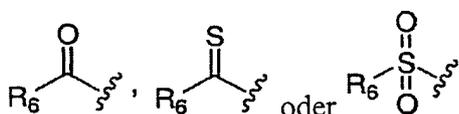
33. Verwendung nach Anspruch 26, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel:



dargestellt ist,

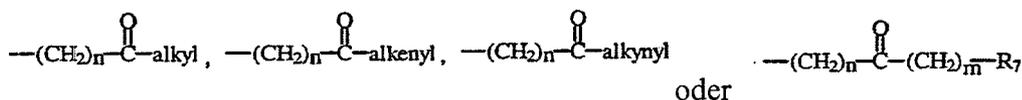
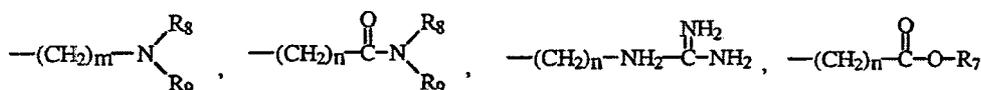
wobei

R_1 ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon oder eine Amino-Schutzgruppe oder



bedeutet;

R_6 Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-Alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_m\text{-R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-Alkynyl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-(CH}_2)_m\text{-R}_7$,



bedeutet;

R_7 Aryl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder einen Heterocyclus bedeutet;

R_8 und R_9 jeweils unabhängig Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkenyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-Alkynyl}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-(CH}_2)_m\text{-R}_7$ bedeuten;

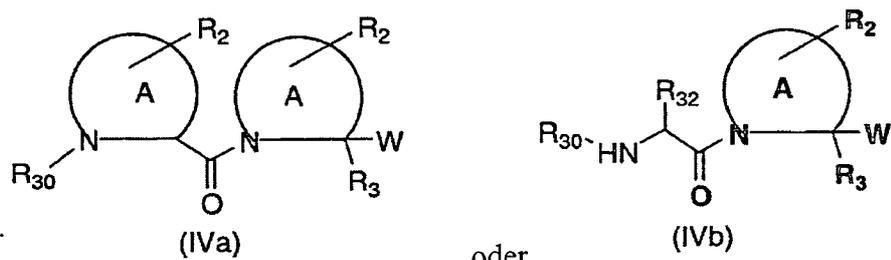
oder R_8 und R_9 zusammengenommen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 4 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

X_1 , X_2 und X_3 jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

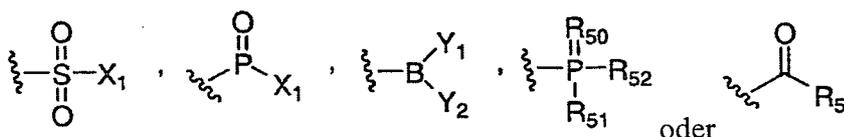
n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

34. Verwendung nach Anspruch 26, wobei der Inhibitor durch die allgemeine Formel IVa oder IVb:



dargestellt ist,
wobei

A einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus bedeutet, der ein N- und ein α -Kohlenstoffatom einschließt;
W CN, $-\text{CH}=\text{NR}_5$,



bedeutet;

R_2 abwesend ist oder einen oder mehrere Substituenten an dem Ring A bedeutet, von denen jeder unabhängig Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(\text{CH})_m-\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O-Niederalkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S-Niederalkenyl}$ oder $-(\text{CH})_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ sein kann;

R_3 Wasserstoff oder Halogen, Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkinyl, Carbonyl, Thiocarbonyl, Amino, Acylamino, Amido, Cyano, Nitro, Azido, Sulfat, Sulfonat, Sulfonamido, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O-Niederalkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S-Niederalkyl}$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S-Niederalkenyl}$ oder $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ bedeutet;

R_5 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, $-\text{C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{X}_3$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O-Alkinyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH})_m-\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S-Alkyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S-Alkenyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S-Alkinyl}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ oder $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}'_7$ bedeutet;

R_7 bei jedem Vorkommen ein substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R'_7 bei jedem Vorkommen Wasserstoff oder ein substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl oder Heterocyclus bedeutet;

R_{30} ein(en) C-terminal verknüpften/es Aminosäurerest oder Aminosäure-Analogon oder ein C-terminal verknüpftes Peptid oder Peptid-Analogon oder eine Amino-Schutzgruppe bedeutet;

R_{32} ein kleiner hydrophober Rest ist;

R_{50} O oder S bedeutet;

R_{51} N_3 , SH, NH_2 , NO_2 oder OR'_7 bedeutet;

R_{52} Wasserstoff, Niederalkyl, Amin, OR'_7 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz bedeutet oder R_{51} und R_{52} zusammengenommen mit dem Phosphoratom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 8 Atomen in der Ringstruktur vervollständigen;

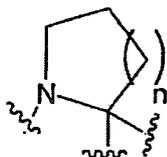
X_1 Halogen bedeutet;

X_2 und X_3 jeweils Wasserstoff oder Halogen bedeuten;

m Null oder eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist; und

n eine ganze Zahl im Bereich von 1 bis 8 ist.

35. Verwendung nach Anspruch 1, 5, 22, 26 oder 33, wobei der Ring A durch die Formel



dargestellt ist,
wobei
n 1 oder 2 ist.

36. Verwendung nach Anspruch 1, 5, 22, 26 oder 33, wobei R_2 abwesend ist oder einen kleinen hydrophoben Rest bedeutet.
37. Verwendung nach Anspruch 1, 5, 22, 26 oder 33, wobei R_3 Wasserstoff oder ein kleiner hydrophober Rest ist.
38. Verwendung nach Anspruch 26, wobei der Inhibitor ein Peptidomimetikum eines Peptids ist, das aus Pro-Pro und Ala-Pro ausgewählt ist.
39. Verwendung nach Anspruch 1, 9, 11, 12, 13, 14 oder 26, wobei der Inhibitor einen EC_{50} -Wert für die Immunsuppression im μM -Bereich oder einem höheren Bereich aufweist.
40. Verwendung nach Anspruch 1, 9, 11, 12, 13, 14 oder 26, wobei der Inhibitor oral verabreicht wird.
41. Verwendung nach Anspruch 1, 9, 11, 12, 13, 14 oder 26, wobei die Verabreichung des Inhibitors eine oder mehrere der Eigenschaften Insulinresistenz, Glucose-Intoleranz, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Fettsucht, Hyperlipidämie oder Hyperlipoproteinämie herabsetzt.
42. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2, 7, 8, 11–14 oder 26, wobei die einzelnen Komponenten gleichzeitig zu dosieren sind.
43. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2, 7, 8, 11–14 oder 26, wobei die einzelnen Komponenten aufeinanderfolgend zu dosieren sind.
44. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2, 7, 8, 11–14 oder 26, wobei die einzelnen Komponenten getrennt zu dosieren sind.
45. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2, 7, 8, 11–14 oder 26, wobei die einzelnen Komponenten in der gleichen Zusammensetzung zu dosieren sind.
46. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2, 7, 8, 11–14 oder 26, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, Metformin und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.
47. Verwendung nach Anspruch 46, wobei der M1-Rezeptorantagonist aus quartären Aminen, tertiären Aminen, tricyclischen Aminen, Pirenzepin, Methylscopolamin, Benzotropin, Hexahydrosila-difendiolhydrochlorid, (+/-)-3-Chinuclidinylxanthen-9-carboxylathemioxalat und Atropin ausgewählt ist.
48. Verwendung nach Anspruch 44, wobei der Prolactin-Inhibitor aus d_2 -Dopamin-Agonisten, Prolactin-hemmenden Ergoalkaloiden und Prolactin-hemmenden Dopamin-Agonisten ausgewählt ist.
49. Verwendung nach Anspruch 46, wobei der Prolactin-hemmende Dopamin-Agonist aus 2-Brom- α -ergocriptin, 6-Methyl-8-beta-carbobenzyloxyaminomethyl-10- α -ergolin, 8-Acylaminoergolinen, 6-Methyl-8- α -(N-acyl)amino-9-ergolin, 6-Methyl-8- α -(N-phenylacetyl)amino-9-ergolin, Ergocornin, 9,10-Dihydroergocornin, D-2-Halo-6-alkyl-8-substituierten Ergolinen, D-2-Brom-6-methyl-8-cynomethylegolin, Carbidopa, Benserazid, anderen Dopadecarboxylase-Inhibitoren, L-Dopa und Dopamin ausgewählt ist.
50. Verwendung nach Anspruch 44, wobei das Mittel, das auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirkt, aus Glibenclamid, Glipizid, Gliclazid und AG-EE 623 ZW ausgewählt ist.
51. Verwendung nach Anspruch 44, wobei der Glucosidase-Inhibitor Acarbose ist.
52. Verwendung nach einem der Ansprüche 1, 2, 7, 8, 11–14 oder 26, weiter umfassend einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
53. Arzneimittel umfassend eine pharmazeutisch verträgliche Menge eines Dipeptidylpeptidase IV-Inhibitors und eines oder mehrerer anderer therapeutischer Mittel oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.
54. Arzneimittel nach Anspruch 53, wobei das andere therapeutische Mittel aus Insulin, insulinotropen Mit-

teln, M1-Rezeptorantagonisten, Prolactin-Inhibitoren, Mitteln, die auf einen ATP-abhängigen Kanal von β -Zellen wirken, und Glucosidase-Inhibitoren ausgewählt ist.

55. Arzneimittel nach Anspruch 53, wobei das andere therapeutische Mittel Metformin ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen