

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087655 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 205/08,
A61K 31/397, A61P 3/06

Frankfurt (DE). GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42,
65719 Hofheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002690

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. März 2004 (16.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 14 610.5 1. April 2003 (01.04.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).

Veröffentlicht:

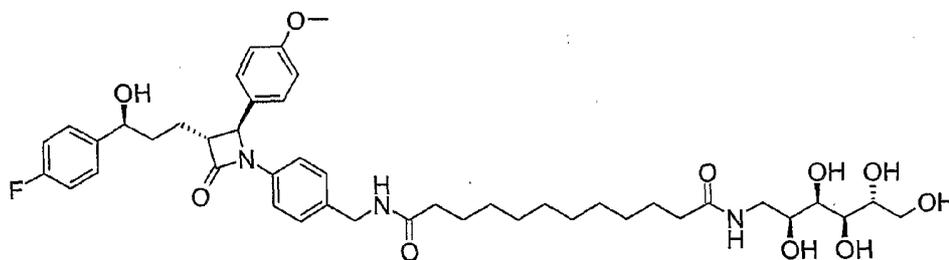
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: JAEHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929 Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin; Schormmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). LINDENSCHMIDT, Andreas; Brahmstrasse 4, 65812 Bad Soden (DE). FLOHR, Stefanie; St. Galler Ring 142, CH-4054 Basel (CH). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER, Werner; Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim (DE). GALIA, Eric; Wilhelm Busch Strasse 19, 60431

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DIPHENYL AZETIDINONE WITH IMPROVED PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS, CORRESPONDING PRODUCTION METHOD, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUND AND USE OF THE LATTER

(54) Bezeichnung: NEUES DIPHENYL AZETIDINON MIT VERBESSERTEN PHYSIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DESSEN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a novel diphenyl azetidinone, to a method for its production, to medicaments containing said compound and to the use of the latter. The invention relates to the compound of general formula (I), in addition to its physiologically compatible salts. Said compound is suitable for use for example as a hypolipidaemic agent.

(57) Zusammenfassung: Ein neues Diphenylazetidinon, Verfahren zu seiner Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung. Die Erfindung betrifft die Verbindung der Formel (I), sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindung eignet sich z.B. als Hypolipidämikum.

WO 2004/087655 A1

Beschreibung

Neues Diphenylazetidion mit verbesserten physiologischen Eigenschaften, Verfahren zu dessen Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und dessen

5 Verwendung

Die Erfindung betrifft ein substituiertes Diphenylazetidion, dessen physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

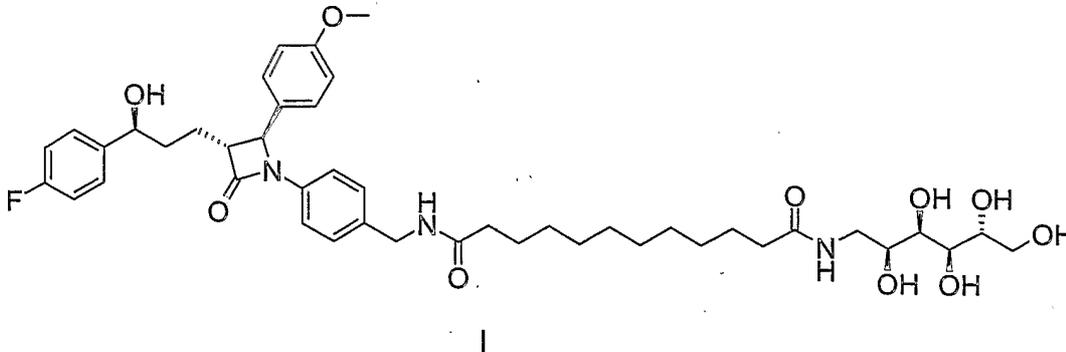
- 10 Es sind bereits Diphenylazetidione sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden (WO 02/50027).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen,
15 die im Gegensatz zu den in WO 02/50027 beschriebenen Verbindungen eine deutlich verbesserte Löslichkeit im oberen Dünndarm im prä-, bzw. postprandialen Zustand aufweist. Durch die verbesserte Löslichkeit der Verbindung wird eine höhere Verfügbarkeit an gelöster Substanz am Wirkort und damit eine verbesserte Wirkung gewährleistet.

- 20 Um diese verbesserte Löslichkeit zu testen, wurden FaSSIF (**F**asted **S**tate **S**imulating **I**ntestinal **F**luid) und FeSSIF (**F**ed **S**tate **S**imulating **I**ntestinal **F**luid) Medien verwendet, die die pH-/Solubilisationsverhältnisse im oberen Dünndarm im prä-, bzw. postprandialen Zustand widerspiegeln.

Der Erfindung lag weiterhin die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu
25 stellen, die im Gegensatz zu den in WO 02/50027 beschriebenen Verbindungen eine erhöhte Stabilität sowohl im sauren Bereich (Magen) als auch im schwach alkalischen Bereich (Dünndarm) aufweist. Diese Eigenschaft führt zu weniger Nebenverbindungen/Spaltprodukten, die ihrerseits unerwünschte Nebenwirkungen zeigen können. Die erhöhte Stabilität im sauren Bereich ist aber auch bei der
30 Formulierung von großem Vorteil, da keine säureresistente Kapsel/Tablette notwendig wird.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindungen der Formel I



5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

10 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindung 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-,

15 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

20

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoacetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher

25 Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

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 5 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindung, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer 10 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Form. Alle polymorphen 15 Formen der erfindungsgemäßen Verbindung gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und 20 physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

25 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von 30 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 0,01 mg bis 100 mg

(typischerweise von 0,05 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag.

Oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder
5 Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 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
10 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
15 vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. 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.

20 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) 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
25 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
30 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen 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 Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteter Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2003, Kapitel 12 genannt sind. 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. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug
5 Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden,
10 sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO
15 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
20 Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 10 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 15 Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705 , verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, 30 Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
30 einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit

einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, 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-chinazolinyloxy)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

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

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. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

15 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.

20

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),

25 NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten (siehe z.B. EP 0656354, WO 00/15609 oder WO 02/076949), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-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)-
30 2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (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-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-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 Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (siehe z.B. WO 03/15769), CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131
5 (WO 0244150) oder SSR-125180), 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
10 (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (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*
15 (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), Hemmstoffen der 11 β -HSD1 (11-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ1) (siehe z.B. WO 01/90094 oder T.Barf et al., *J. Med. Chem.* (2002), 45, 3813-3815), Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC; siehe z.B. WO 99/46262), Hemmstoffen der
20 Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV; siehe z.B. EP 1259246),)RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-
30 Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®]

10 (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
15 Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

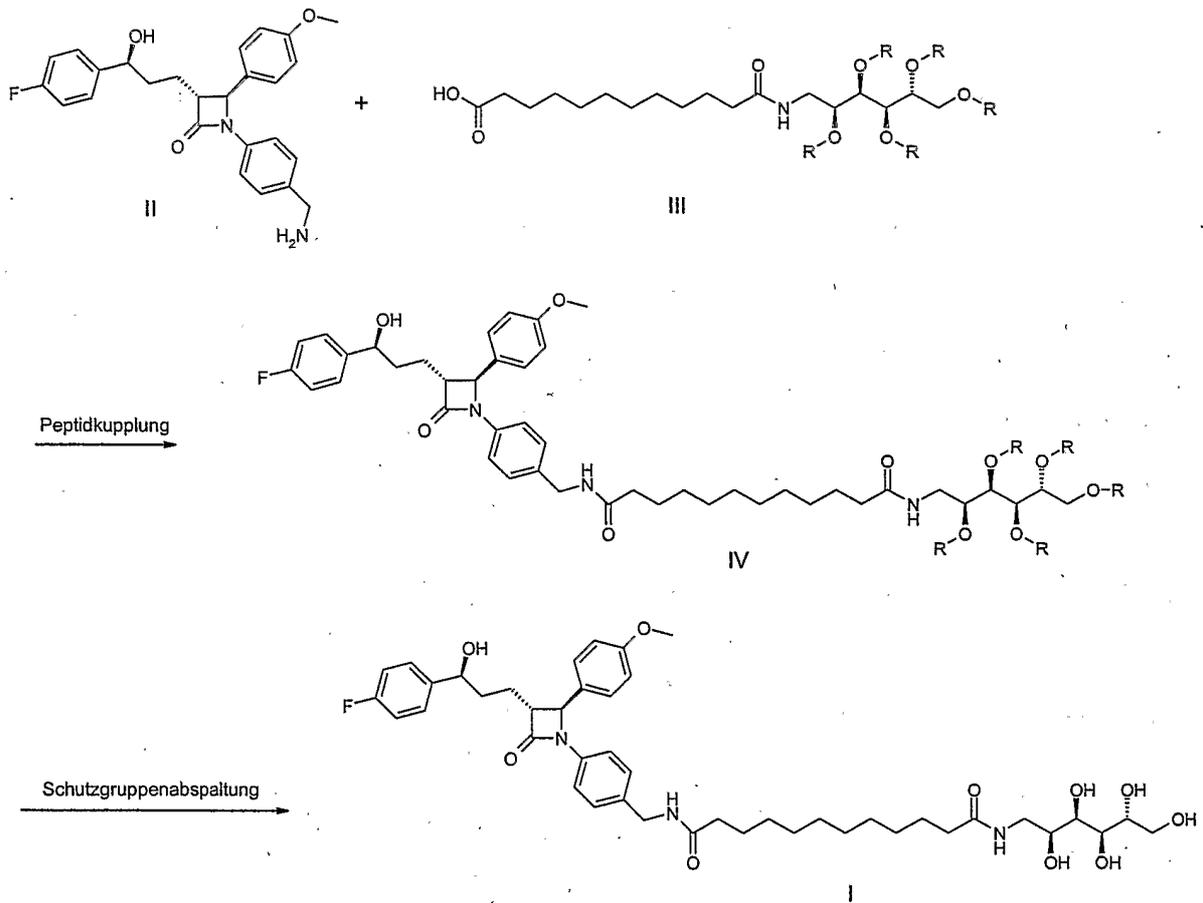
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und

20 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I.

Verfahren A:



5

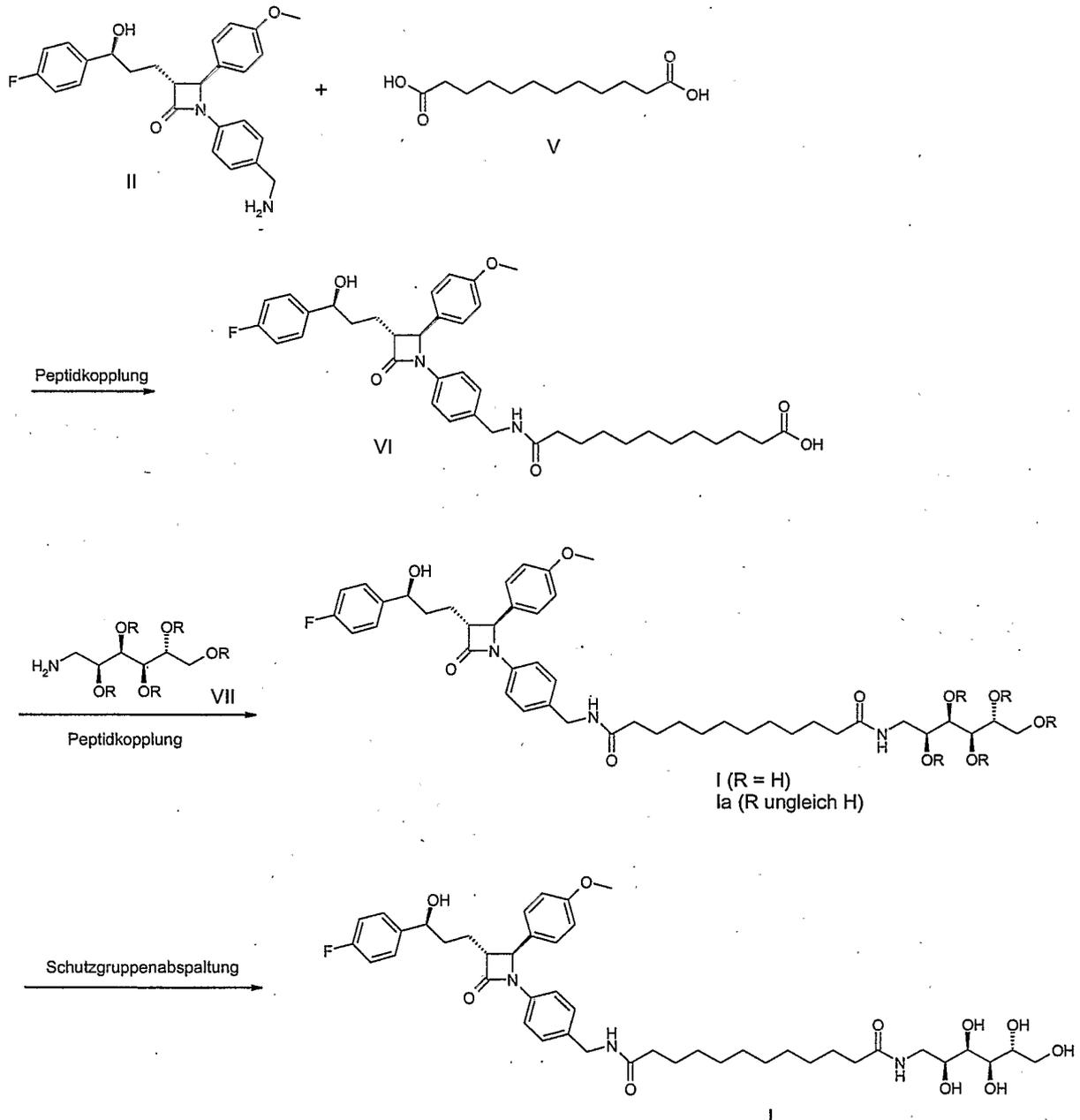
Das Verfahren A zur Herstellung der Verbindung der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man das Amin der Formel II (siehe WO 02/50027) mit dem Monoglucamid der 1,12-Dodekandicarbonsäure (Formel III), wobei die

10 Hydroxyfunktionen des Glucaminteils mit z.B. Acylgruppen, wie z.B. Acetylgruppen, oder mit Ethergruppen, wie z.B. Benzylethergruppen, geschützt sein können, im Sinne einer Peptidkupplung zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt. Für diese Umsetzung kann z.B. mit N-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid (EDC) bei Raumtemperatur in z.B.

15 Dimethylformamid (DMF) als Lösemittel gearbeitet werden. Auch andere Peptidkupplungsreagenzien und Lösemittel oder Lösemittelgemische können

angewandt werden (siehe z.B. A. Speicher et al. In Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung (1998), 340, 581-583; Y. S. Klausner und M. Bodansky, Synthesis, (1972), 453 ff; K. Ishihara et al., J. Org. Chem., 61, 4196 (1996); M. Kunishima et al., Tetrahedron 55, 13159-13170 (1999) oder auch R. C. Larock: 5 Comprehensive Organic Transformations; VCH, New York, 1989, Seite 981 ff).

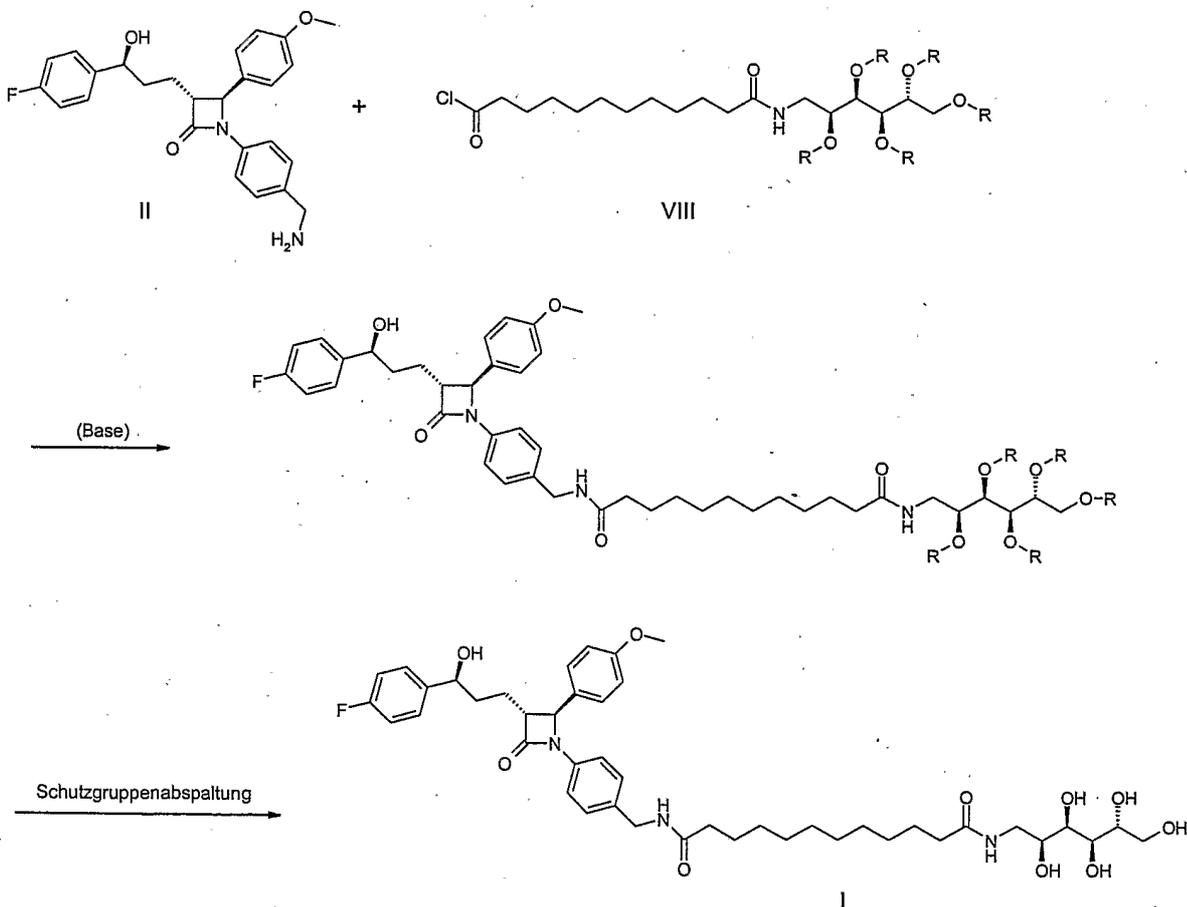
Verfahren B:



Ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren (B) beinhaltet den Umsatz des Amins der Formel II mit 1,12-Dodekandicarbonsäure V unter Peptidkopplungsbedingungen und die weitere Umsetzung des Produktes der Formel VI mit Glucamin VII, dessen Hydroxyfunktionen mit Schutzgruppen versehen sein können (z.B. Acetylenschutzgruppen oder Benzylschutzgruppen), wiederum unter Peptidkopplungsbedingungen zur Verbindung der Formel I oder der entsprechend mit

Schutzgruppen versehenen Verbindung Ia. In einem weiteren Schritt können die Schutzgruppen entweder unter schwach alkalischen Bedingungen, z. B. verdünnter wässriger Ammoniak, oder hydrogenolytisch (beim Einsatz von Benzyletherschutzgruppen) abgespalten werden, um zur Verbindung der Formel I zu gelangen.

Verfahren C:



10

In einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren C, wird das Amin der Formel II mit einem Säurehalogenid, z. B. dem Chlorid, der 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undecansäure VIII in z.B. Pyridin oder in Dichlormethan mit oder ohne Zusatz von Aminbase bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die Hydroxyfunktionen des Glucaminteiles sind dabei vorteilhaft mit den oben genannten Schutzgruppen versehen und können nach der Kupplung zum Amid der

15

Formel Ia abgespalten werden.

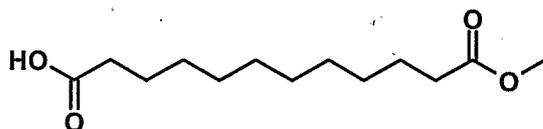
Weiterhin betrifft die Erfindung die Zwischenprodukte der Formeln III, IV und VIII, worin R gleich Acyl, z.B. Acetyl oder Benzoyl, ist, oder worin R gleich Alkyl, Alkyl 5 oder Aryl, z.B. Benzyl, ist.

Beispiel I

10

Verfahren A1:

1.) Dodekandisäuremonomethylester:



15

4,6 g (20 mMol) Dodekandisäure werden unter Erwärmen in 40 ml trockenem THF gelöst, mit 0,73 ml (10 mMol) Thionylchlorid langsam versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 0,8 ml (20 mMol) trockenes Methanol langsam zugegeben und 4 h bei RT gerührt; der Ansatz bleibt dann 4 Tage bei RT stehen.

20

Das DC zeigt anschließend keine weitere Umsetzung; das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad).

Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und erneut abgesaugt.

Der feuchte Rückstand wird in Dichlormethan verrührt (Ultraschallbad), über ein Faltenfilter filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat wird im Vakuum

25

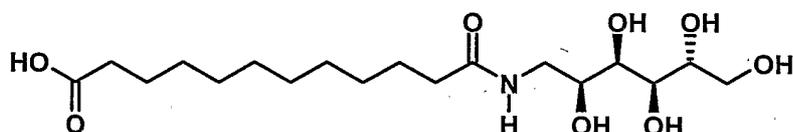
eingeeengt. Man erhält den Dodekandisäuremonomethylester (3,09 g) in einer Ausbeute von 63%. MG: 244,34; MS: 245,4 (M+H⁺).

2.) Synthese von 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxyhexylcarbamoyl)-undekansäuremethylester:

30

3,07 g (12,6 mMol) Dodekandisäuremonomethylester werden bei Raumtemperatur in 30 ml trockenem DMF gelöst, mit 2,2 g (12,1 mMol) Glucamin, 1,9 g (12,4 mMol) HOBT und 2,4 g (12,5 mMol) EDC versetzt und 6 h bei RT gerührt. Man lässt über Nacht bei RT stehen. Am folgenden Tag zeigt das DC vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad), abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wird in Dichlormethan verrührt, abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Man erhält 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäuremethyl ester. 4,45 g (90% Ausbeute). MG: 407,51; MS: 408,20 (M+H⁺).

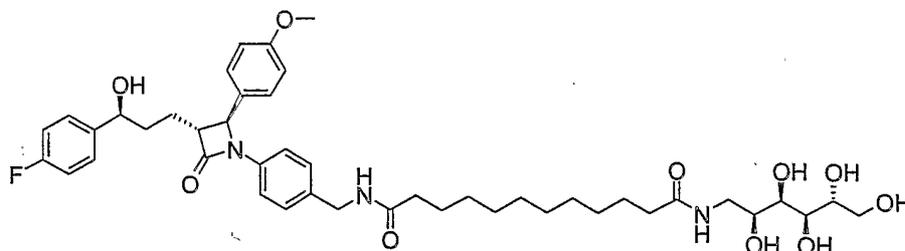
3.) Synthese von 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure (III; R = H):



4,45 g (10,9 mMol) 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäuremethyl ester werden bei Raumtemperatur in 75 ml trockenem Ethanol suspendiert, mit 25 ml Wasser und 2,2 g KOH (85%ig) (33 mMol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei 80°C zeigt das DC vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt; der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wird aus ca. 100 ml Ethanol umkristallisiert, heiß filtriert und im Eisbad ausgefällt. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Ethanol und trocknet ihn. Man erhält 2,2 g (51%) 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure. MG: 393,48; MS: 394,28 (M+H⁺).

4.) Synthese von Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-

propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I):



5

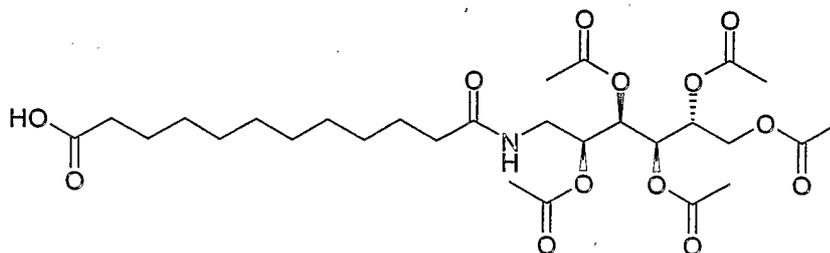
0,63 g (1,45 mMol) des Benzylamins II (Herstellung siehe DE10064398) und 0,65 g (1,65 mMol) des Disäuremonoamids (siehe oben) werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml trockenem DMF gelöst, mit 0,25 g (1,63 mMol) HOBt und 0,31 g (1,67 mMol) EDC versetzt und 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung bleibt über Nacht bei RT stehen. Am nächsten Morgen zeigt das DC vollständige Umsetzung an. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad), abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert. Das Kristallisat wird noch mit Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,38 g (32%) Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I). MG: 809,97; MS: 810,49 (M+H⁺).

20

Verfahren A2:

- 1.) 11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentaacetoxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure (III; R = Acetyl):

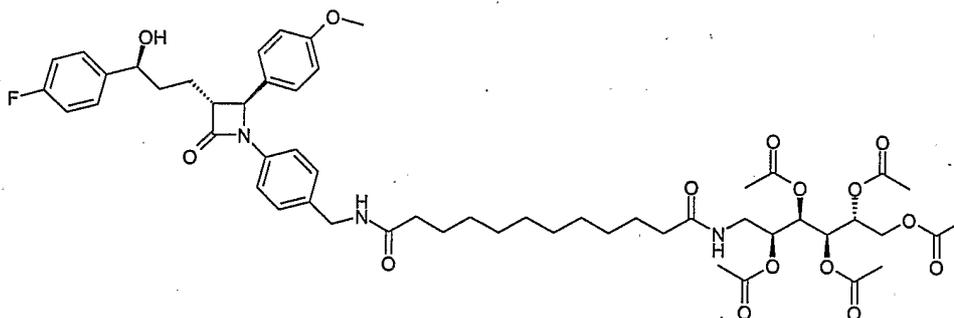
25



0,4 g 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-
 undekansäure (III; R = H) werden bei Raumtemperatur mit 3 ml trockenem Pyridin
 5 und 3 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 4h bei Raumtemperatur gerührt.. Nach
 beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und im Vakuum
 eingeeengt. Der Rückstand wird mit wenig Wasser verrührt und filtriert . Der
 Filtrerrückstand wird mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.
 Man erhält 0.56 g 11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentaacetoxy-hexylcarbamoyl)-
 10 undekansäure. MG: 603,66; MS: 604,22 (M+H⁺).

2.) Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-
 fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-
 benzylcarbamoyl]-undecanoylamino)-hexyl ester (IV; R = Acetyl):

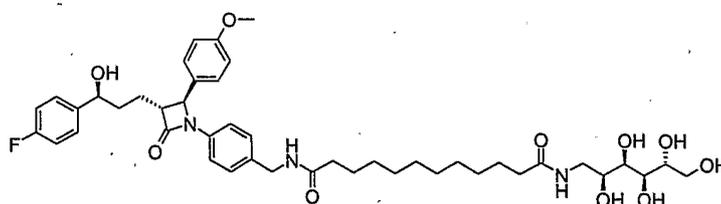
15



87 mg des Amins II werden bei Raumtemperatur in 3 ml trockenem
 Dimethylformamid gelöst und mit 120 mg der oben beschriebenen Carbonsäure, 31
 20 mg N-Hydroxy-Benzotriazol und 39 mg N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-
 carbodiimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur
 gerührt und danach im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in
 Essigsäureethylester aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen

und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhält 90 mg Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-undecanoylamino)-hexyl ester. MG: 1020,16.

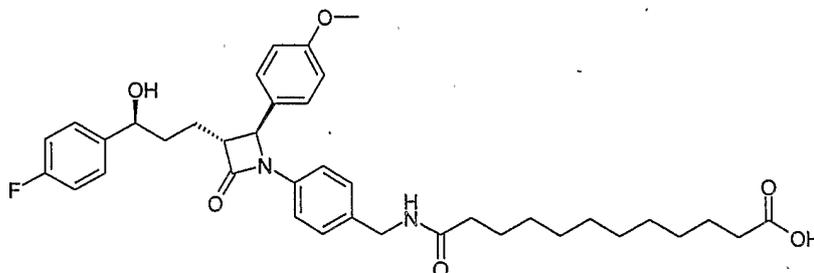
- 3.) Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I):



90 mg der oben beschriebenen Verbindung werden mit Guanidin in einer Mischung aus Ethanol und Dichlormethan behandelt. Man erhält das Glucaminderivat I mit dem MG 809,97.

Verfahren B:

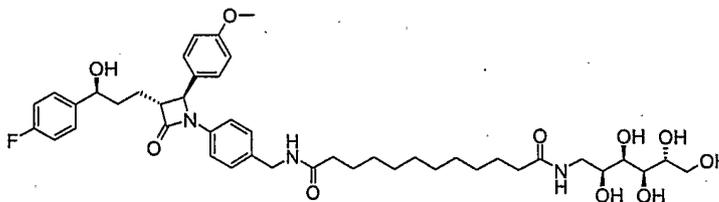
- 1.) 11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-undekansäure (VI):



Zu einer Lösung aus 371 mg Dodekandisäure, 63 µl Diisopropylcarbodiimid, 55 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 70 mg

des Amins I, 23 μ l Triethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt und über HPLC(Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 646.81 ($C_{38}H_{47}F_1N_2O_6$); MS (ESI) 647.35 ($M + H^+$)

- 2.) Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I):



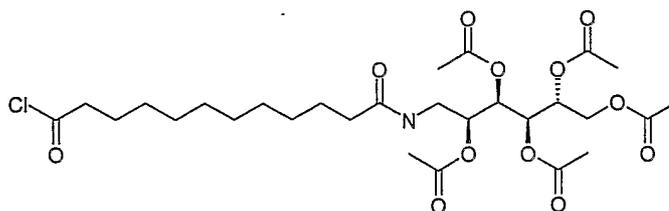
Wie vorn für andere Kupplungsreaktionen beschrieben, liefert der Umsatz der Säure VI mit Glucamin (VII; R = H) und HOBt/EDC in DMF die Verbindung I (R = H).

Wird statt Glucamin ein geschütztes Glucaminderivat, z.B. VII (R = Acetyl) eingesetzt erhält man die Verbindung Ia mit R = Acetyl.

20

Verfahren C:

- 1.) Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-chlorocarbonyl-undecanoylamino)-hexyl ester (VIII; R = Acetyl):

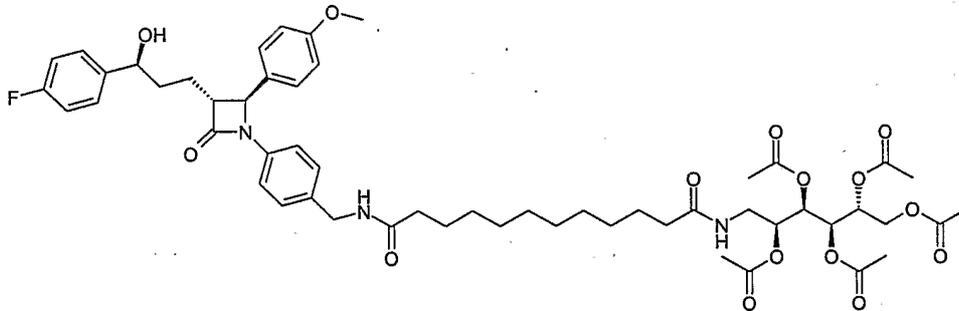


25

Die Verbindung der Formel III (R = Acetyl) wird in Tetrahydrofuran gelöst und langsam mit Thionylchlorid versetzt; es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und das Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt.

5.

- 2.) Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino)-hexyl ester (IV; R = Acetyl):



10

Das oben dargestellte Säurechlorid wird in einer Mischung aus Pyridin und Dichlormethan bei Raumtemperatur mit dem Amin I versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung liefert das Amid IV mit R = Acetyl.

15

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I wurde mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

20

Beeinflussung der Cholesterolaabsorption + ³H-Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (¹⁴C-Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

25

Zusätzlich werden die Tiere 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (^{14}C -Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ^3H -TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.B. $1\ \mu\text{Ci}$ /Maus bis $5\ \mu\text{Ci}$ /Ratte)

5

Cholesterolabsorptionstest: $0,25\ \text{ml}$ /Maus Intralipid® 20 (Pharmacia-Upjohn) ((Spikung mit $0,25\ \mu\text{Ci}\ ^{14}\text{C}$ -Cholesterol in $0,1\ \text{mg}$ Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

10 Testsubstanzen werden getrennt in $0,5\ \%$ (Methylcellulose (Sigma)/ 5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt $0,5\ \text{ml}$ /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ^{14}C -Cholesterol-label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

15

Der Kot wird über $24\ \text{h}$ gesammelt: die fäkale Elimination von ^{14}C -Cholesterol und ^3H Taurocholsäure (TCA) nach $24\ \text{Std.}$ wird bestimmt.

Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, 20 Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an ^{14}C -Cholesterol.

Auswertung:

Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann 25 homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv ^3H - H_2O und ^{14}C - CO_2 wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ^3H - Taurocholsäure bzw. ^{14}C -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die ED_{200} -Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosis, die 30 die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von ^{14}C -Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED_{50} Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ^{14}C -Cholesterols in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

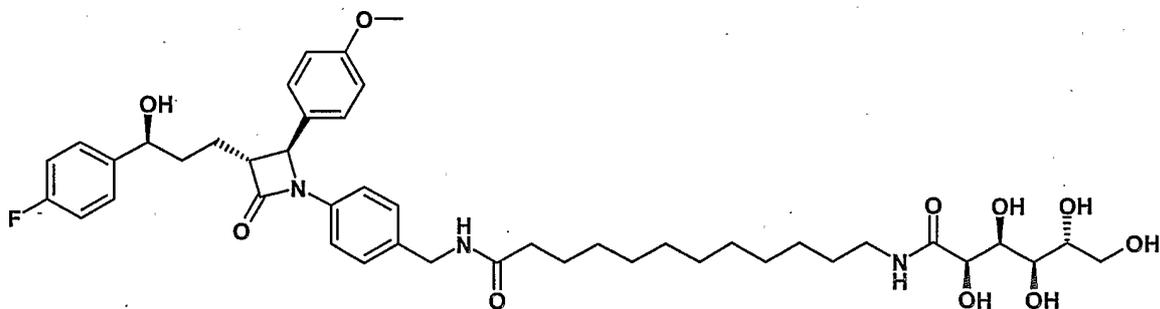
Der folgende ED_{50} -Wert belegt die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I

10 Beispiel Nr.	ED_{50} (Leber) [mg/Maus]
I	0.005

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindung der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzt.

Die Löslichkeit der Verbindung I sowie die der Vergleichsverbindung V1 wurde wie folgt getestet:

20 Als Vergleichsverbindung wurde die strukturell ähnlichste Verbindung aus WO02/50027 ausgewählt:



25

V1

0,5 mg der zu testenden Verbindung wurden in ein Eppendorf-Cap genau eingewogen

und mit 0,5 ml des jeweiligen Lösungsmittels (wässriger Puffer) versetzt. Das Eppendorf-Cap wurde dann in einen Thermomixer eingebracht und bei 25°C 4 Stunden lang mit 1400 U/min geschüttelt.

Dann gab man das Eppendorf-Cap in eine Zentrifuge. Nach dem Zentrifugieren verwendete man ein Aliquot des Überstands zur Bestimmung der gelösten Menge mittels der HPLC/UV-Analyse. Die folgende Tabelle zeigt die hierbei erzielten Ergebnisse:

	Beispiel 1	V1
pH-Verhältnisse	Löslichkeit in µg/ml	Löslichkeit in µg/ml
Wasser (pH)	3 (6,8)	< 1
pH 1,2	3	< 1
pH 4,5	4	< 1
pH 6,8	2	< 1
pH 8,0	2	< 1
FaSSIF	28	5
FeSSIF	454	18

10 In den physiologischen Lösemitteln FaSSIF und FeSSIF (Zusammensetzung und Herstellungsverfahren siehe (Physiologically based dissolution tests - Experiences with poorly soluble drugs) Auflösungsversuche auf physiologischer Grundlage – Erfahrungen mit schlecht löslichen Arzneimitteln), Januar 2000, Shaker-Verlag, ISBN:3-8265-6962-8) wurde die Löslichkeit von Beispiel 1 mit 28 und 454 µg/ml bestimmt, während die
15 entsprechenden Werte für V1 5 bzw. 18 µg/ml betragen. Diese signifikant unterschiedliche Löslichkeit konnte auch bei einer Wiederholung der Tests bestätigt werden (43/290 µg/ml gegenüber 6/20 µg/ml).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I ist somit 6- bis 16-fach besser löslich als die Vergleichsverbindung der Formel V1. Die erfindungsgemäße Verbindung der
20 Formel I besitzt somit eine höhere Verfügbarkeit in gelöster Form am Wirkort. Auch gegebenenfalls höhere Dosen können hier anders als die schlechter löslichen Substanzen noch vollständig zur Interaktion mit dem entsprechenden Transportsystem zur Verfügung gestellt werden. Ausgehend von einem zur Verfügung stehenden

Volumen von 250ml (Biopharmaceutical Classification System) sind Dosen von bis zu ~100mg löslich, wohingegen von V1 bestenfalls nur Dosen im Bereich von 5mg löslich wären (im schlechtesten Fall sogar nur: 1,25mg).

5

Die Stabilität der Verbindung I sowie die der Vergleichsverbindung V1 in Lösung wurde wie folgt getestet:

Die Stabilität von gelöster Verbindung I sowie gelöster V1 wurde in wäßrigen Puffern im 10 pH-Bereich 1,2 - 8,0 bestimmt. 1 mg der jeweiligen Verbindung wurde in einen 5-ml-Meßkolben eingewogen. Zur Lösung der Substanz wurde eine geringe Menge Acetonitril verwendet. Dann wurde mit dem wäßrigen Puffer bis zur Marke aufgefüllt. Nach dem Zentrifugieren der ausgefällten Verbindung wurde der klare Überstand 24 Stunden lang bei 37°C auf Stabilität in Lösung geprüft. Die Auswertung der Proben erfolgte mittels 15 HPLC/UV. Die mit Beispiel I und V1 erzielten Ergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

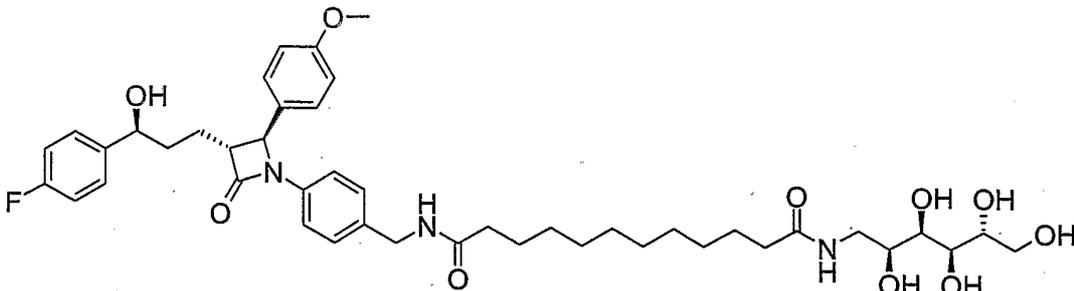
	Beispiel I	V1
pH-Verhältnisse	Prozentuale Zunahme der Fläche der Verunreinigungen	Prozentuale Zunahme der Fläche der Verunreinigungen
pH 1,2	4,9	13,3
pH 6,8	0	0,5
pH 8,0	0,2	4,6

20 Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I ist somit abhängig vom pH-Wert um mindestens 2,7-fach stabiler als V1 und bildet daher weniger Nebenprodukte als V1. Geringere Mengen an systemisch wirkenden Nebenprodukten bedeuten ein geringeres Potential für unerwünschte Nebenwirkungen.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel I,

5



I

10

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1.

15

3. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

4. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren
20 Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

5. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe,
25 Antiadiposita, Anorektika, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, 5 Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten, MCH Rezeptor Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, GLP-1-Derivate, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH 10 (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), 15 Lipase/Amylase-Inhibitoren, 11 β -HSD1-Hemmstoffe, ACC-Hemmstoffe, DPP-IV-Hemmstoffe, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur 20 Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die 25 Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

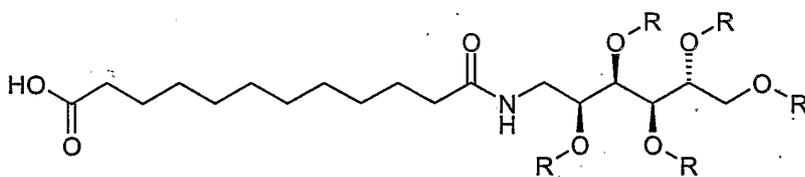
8. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

30 9. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

10. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

11. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

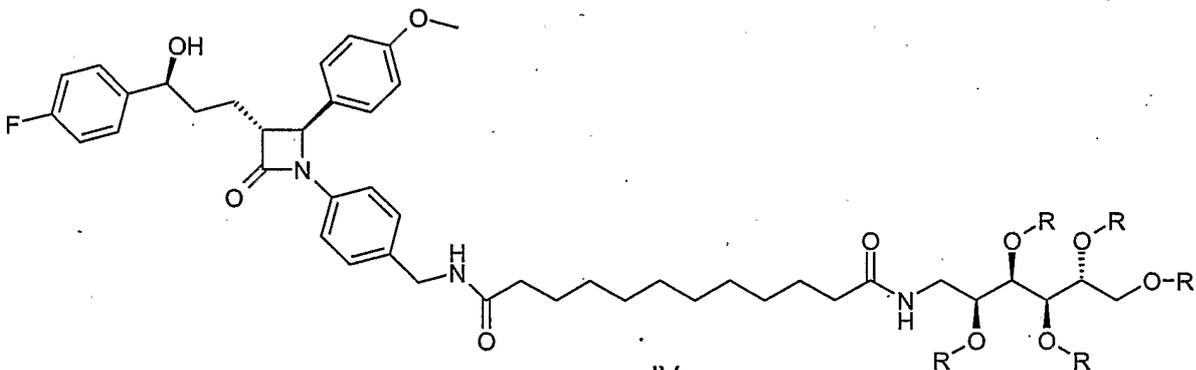
12. Zwischenprodukt der Formel III



III

10 worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alkyl ist.

13. Zwischenprodukt der Formel IV

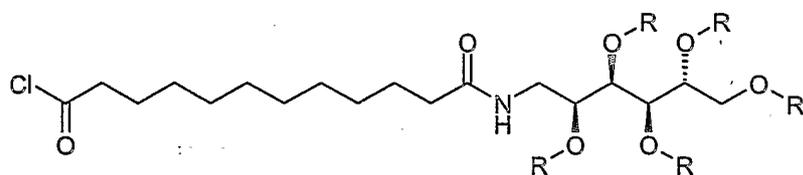


IV

15

worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alkyl ist.

14. Zwischenprodukt der Formel VIII



VIII

5 worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alkyl ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/002690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A31K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) cited in the application claims 1,5-14; example III -----	1-14
A	US 5 756 470 A (VAN HEEK MARGARET ET AL) 26 May 1998 (1998-05-26) claims 1,14-17 -----	1-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2004

Date of mailing of the international search report

26/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorsttotVoorst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/EP2004/002690

Patent document cited in search report	A	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0250027	A	27-06-2002	DE 10064398 A1	27-06-2002
			DE 10152981 A1	08-05-2003
			AU 1609702 A	01-07-2002
			BR 0116325 A	14-10-2003
			CA 2431983 A1	27-06-2002
			CN 1483021 T	17-03-2004
			CZ 20031732 A3	17-09-2003
			EE 200300236 A	15-08-2003
			WO 0250027 A1	27-06-2002
			EP 1345895 A1	24-09-2003
			NO 20032734 A	18-08-2003
			SK 7822003 A3	02-12-2003
			US 2002137689 A1	26-09-2002
US 5756470	A	26-05-1998	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002690

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

Nach der Internationalen Patenklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A31K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,5-14; Beispiel III	1-14
A	US 5 756 470 A (VAN HEEK MARGARET ET AL) 26. Mai 1998 (1998-05-26) Ansprüche 1,14-17	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Juli 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/07/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

vanVoorst tot Voorst, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002690

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0250027	A 27-06-2002	DE 10064398 A1 DE 10152981 A1 AU 1609702 A BR 0116325 A CA 2431983 A1 CN 1483021 T CZ 20031732 A3 EE 200300236 A WO 0250027 A1 EP 1345895 A1 NO 20032734 A SK 7822003 A3 US 2002137689 A1	27-06-2002 08-05-2003 01-07-2002 14-10-2003 27-06-2002 17-03-2004 17-09-2003 15-08-2003 27-06-2002 24-09-2003 18-08-2003 02-12-2003 26-09-2002
US 5756470	A 26-05-1998	KEINE	