

(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
12. Januar 2012 (12.01.2012)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/004270 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 59/72 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) A61K 31/34 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 305/06 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP20 11/061336

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. M i 201 1 (05.07.201 1)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10305734.5 5. Juli 2010 (05.07.2010) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SANOFI** [FR/FR]; sanofi-aventis, 174 avenue
de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder: **KEIL, Stefanie**; c/o Sanofi-Aventis Deutsch-
land GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **DEFOSSA,**
Elisabeth; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). **DIETRICH, Viktoria**; c/o Sa-
nofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE). **STENGELIN, Siegfried**; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
HERLING, Andreas; c/o Sanofi-Aventis Deutschland
GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HASCHKE,**
Guido; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). **KLABUNDE, Thomas**; c/o Sa-

nofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE).

(74) Anwalt: **FISCHER, Hans-Jürgen**; K 801, c/o Sanofi-
Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industrie-
park Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

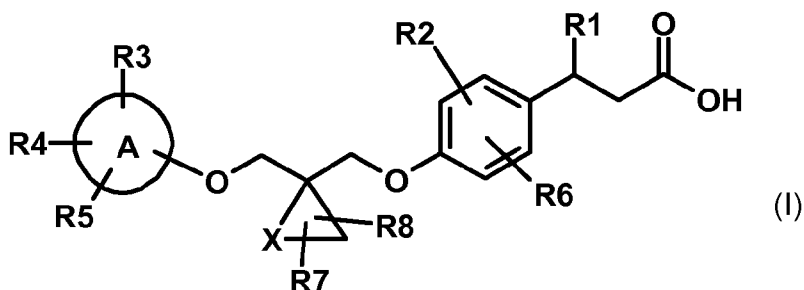
Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SPIROCYCLICALLY SUBSTITUTED 1,3-PROPANE DIOXIDE DERIVATIVES, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND USE OF THE SAME AS MEDICAMENT

(54) Bezeichnung : SPIROCYCLISCH SUBSTITUIERTE 1,3-PROPANDIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to spirocyclically substituted 1,3-propane dioxide derivatives and to their physiologically compatible salts. The invention relates to Compounds of formula (I), in which R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, A and X have the given meanings, and to their physiologically compatible salts. The Compounds are suitable for, for example, the treatment of diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft spirocyclisch substituierte 1,3-Propandioxidderivate, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, A und X die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Diabetes.



WO 2012/004270 A1

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
V

R2, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (Ci-C₆)-Alkyl, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, CO-(Ci-C₆)-Alkyl, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest, 0-(Ci-C₆)-Alkylrest und der CO-(d-C₆)-Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können;

5

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, N0₂, CN, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((d-C₆)-Alkyl)₂, S0₂-CH₃, S0₂-NH₂, S0₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, S0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bisl2-gliedriger Heterocyclus, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest, der 0-(Ci-C₆)-Alkylrest, der (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkylrest, der NH(Ci-C₆)-Alkylrest, der N((Ci-C₆)-Alkyl)₂rest, der S0₂-CH₃-rest, der S0₂-NH(Ci-C₆)-Alkylrest, S0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂-rest, COO-(Ci-C₆)-Alkylrest, der CONH(Ci-C₆)-Alkylrest, und der CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂rest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der (C₆-Cio)-Arylrest, der (C₃-Cio)-Cycloalkylrest und der 4 bisl2-gliedrige Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit

10

15

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, N0₂, CN, OCF₃, OCHF₂, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, S0₂-CH₃, S0₂-NH₂, S0₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, S0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂ oder SF₅;

20

R7, R8 unabhängig voneinander H, F;

25

A (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bisl2-gliedriger Heterocyclus;

X -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂SO-, -SOCH₂-, -CH₂S0₂-, -S0₂CH₂-;

30

und deren physiologisch verträgliche Salze.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

5 R1 (C₂-C₆)-Alkynyl;

R2, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (Ci-C₆)-Alkyl, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, CO-(Ci-C₆)-Alkyl, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest, 0-(Ci-C₆)-Alkylrest und der CO-(d-C₆)-Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können;

10

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, N0₂, CN, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, S0₂-CH₃, S0₂-NH₂, S0₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, S0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 2-gliedriger Heterocyclus, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest, der 0-(Ci-C₆)-Alkylrest, der (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkylrest, der NH(Ci-C₆)-Alkylrest, der N((Ci-C₆)-Alkyl)₂rest, der S0₂-CH₃-rest, der S0₂-NH(Ci-C₆)-Alkylrest, S0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂-rest, COO-(d-C₆)-Alkylrest, der CONH(Ci-C₆)-Alkylrest, und der CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂rest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der (C₆-Cio)-Arylrest, der (C₃-Cio)-Cycloalkylrest und der 4 bis 2-gliedrige Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit

15

20

25

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, N0₂, CN, OCF₃, OCHF₂, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, S0₂-CH₃, S0₂-NH₂, S0₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, S0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂ oder SF₅;

R7, R8 unabhängig voneinander H, F;

30

A (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 2-gliedriger Heterocyclus;

X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}-$, $-\text{SOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

5

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

10 R1 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkmyl}$;

R2, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, $(\text{Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $0\text{-(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CO-(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, wobei der $(\text{Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$, $0\text{-(Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$ und der $\text{CO-(d-C}_6)\text{-Alkylrest}$ einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können;

15

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, $0\text{-(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{Ci-C}_3)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6)\text{-cycloalkyl}$, NH_2 , $\text{NH(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N((d-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{-NH(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-N((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, COOH , $\text{COO-(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CON((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, SF_5 , $(\text{C}_6\text{-Cio)-Aryl}$, $(\text{C}_3\text{-Cio)-Cycloalkyl}$, oder ein 4 bis 2-gliedriger Heterocyclus, wobei der $(\text{Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$, der $0\text{-(Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$, der $(\text{Ci-C}_3)\text{-Alkylen-(C}_3\text{-C}_6)\text{-cycloalkylrest}$, der $\text{NH(Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$, der $\text{N((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2\text{rest}$, der $\text{SO}_2\text{-CH}_3\text{-rest}$, der $\text{SO}_2\text{-NH(Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$, $\text{SO}_2\text{-N((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2\text{-rest}$, $\text{COO-(Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$, der $\text{CONH(Ci-C}_6)\text{-Alkylrest}$, und der $\text{CON((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2\text{rest}$ jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der $(\text{C}_6\text{-Cio)-Arylrest}$, der $(\text{C}_3\text{-Cio)-Cycloalkylrest}$ und der 4 bis 2-gliedrige Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit

25

F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , CN, OCF_3 , OCHF_2 , $0\text{-(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $\text{NH(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{N((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{-NH(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{SO}_2\text{-N((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$, COOH , $\text{COO-(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, CONH_2 , $\text{CONH(Ci-C}_6)\text{-Alkyl}$, $\text{CON((Ci-C}_6)\text{-Alkyl)}_2$ oder SF_5 ;

30

R7, R8 unabhängig voneinander H, F;

A Phenyl, Pyridyl;

5

X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}-$, $-\text{SOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

15 R1 $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkynyl}$;

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, CF_3 , OCF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$;

20

R5 H;

R7, R8 H;

25 A Phenyl, Pyridyl;

X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

30

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1 (C₂-C₆)-Alkynyl;

5

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (C_i-C₆)-Alkyl;

10 R5 H;

R7, R8 H;

A Phenyl;

15

X -CH₂-, -CH₂-CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

20

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1 -(C₂-C₆)-Alkynyl;

25

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (C_i-C₆)-Alkyl;

30 R5 H;

R7, R8 H;

A Pyridyl;

X -CH₂-, -CH₂-CH₂-;

5

und deren physiologisch verträgliche Salze.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere
10 Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1 -(C₂-C₆)-Alkynyl;

R2, R6 H;

15

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (C_i-C₆)-Alkyl;

R5 H;

20 R7, R8 H;

A Phenyl;

X -CH₂-;

25

und deren physiologisch verträgliche Salze.

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere
30 Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1 -(C₂-C₆)-Alkynyl;

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl;

5

R5 H;

R7, R8 H;

10 A Pyridyl;

X -CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

15

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

20 R1 (C₂-C₆)-Alkynyl;

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl;

25

R5 H;

R7, R8 H;

30 A Phenyl;

X -CH₂-, -CH₂-CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

- 5 Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1 (C₂-C₆)-Alkynyl;

10 R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl;

R5 H;

15

R7, R8 H;

A 2-Pyridyl, 3-Pyridyl;

20 X -CH₂-, -CH₂-CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

- 25 Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

X -CH₂-;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

30

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

X - CH₂-CH₂-;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

5

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1 Propinylrest;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

10

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

15

R1 -OCH₃;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

20

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

A Phenylrest;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

25

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

A 2-Pyridyl, 3-Pyridyl;

30

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formeln I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben und gleich oder verschieden sein.

5

Die Alkyl- und Alkynylreste in den Resten R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I in Form ihrer Salze, Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere, und deren Diastereomere und Mischungen davon.

10

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt z.B. auf chromatographischem Weg.

15

Die vorliegende Erfindung umfasst alle möglichen tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren sowie organischer Säuren

25

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

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der

erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf

- 5 Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze und Solvate wie hierin beschrieben.

Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette verstanden, wie z.B. Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Hexyl. Die Alkylreste können
10 einfach oder mehrfach wie oben beschrieben substituiert sein.

Die Erfindung umfasst auch Solvate, Hydrate und Alkoholaddukte der Verbindungen der Formel I.

- 15 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 Faktoren, z.B. der ge-
20 wählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro
25 Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 100 mg, typischerweise von 1 ng bis 100 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisfor-
mulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000
30 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 er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheits-schädlich 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
5 Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls 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
10 Hilfsstoffen gemischt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tablet-
25 ten, 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
30 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 befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

10

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.

15

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

20

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

25

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger

30

können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

5

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

15

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 12 genannt sind; alle

Abmagerungsmittel/ Appetitzügler, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 1 genannt sind; alle

Diuretika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 36 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der

20 Roten Liste 2010, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der erfindungsgemäßen Verbindung 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. Erfolgt die Gabe der Wirkstoffe durch
25 getrennte Verabreichung der Wirkstoffe, so kann diese gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com)

oder HMR 1964 oder Levemir® (insulin detemir), Humalog[^] (Insulin Lispro), Insulin

30 Degludec, Insulin Aspart, poly-Ethylen-glycosidiertes (PEGyliertes) Insulin Lispro wie in WO2009152128 beschrieben, Humulin^(R), VIAject™, SuliXen^(R), VIAject™ oder solche, wie

sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera[®], Nasulin[™], oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn[™] (Generex Biotechnology) oder Technosphere^(R) Insulin (MannKind) oder Cobalamin[™] orales Insulin oder ORMD-0801 oder Insuline oder
5 Insulinvorstufen (insulin precursors), wie sie in WO2007128815, WO2007128817, WO2008034881, WO200804971 1, WO2008145721, WO20090341 17, WO2009060071, WO2009 133099 beschrieben sind oder Insuline, die transdermal verabreicht werden können; daneben sind auch umfasst solche Insulinderivate, die durch einen bifunktionellen Linker an Albumin gebunden sind wie sie z.B. in WO2009121884 beschrieben sind;

10

GLP-1-Derivate und GLP-1 Agonisten wie z.B. Exenatide oder spezielle Zubereitungen davon, wie sie z.B. in WO2008061355, WO2009080024, WO2009080032 beschrieben sind, Liraglutide, Taspoglutide (R-1583), Albiglutide, Lixisenatide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO200603781 1, WO2006037810 von Novo Nordisk A/S, in WO
15 01/04 156 von Zealand oder in WO 00/3433 1 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), inhalierbares GLP-1 (MKC-253 der Firma MannKind), AVE-0010, BIM-51077 (R-1583, ITM-077), PC-DAC:Exendin-4 (ein Exendin-4 Analogon, welches kovalent an rekombinantes menschliches Albumin gebunden ist), biotinyliertes Exendin (WO2009 107900), eine spezielle Formulierung von Exendin-4 wie sie in
20 US2009238879 beschrieben ist, CVX-73, CVX-98 und CVx-96 (GLP-1 Analoga, welche kovalent an einen monoklonalen Antikörper gebunden sind, der spezifische Bindungsstellen für das GLP-1 Peptid aufweist), CNTO-736 (ein GLP-1 Analogon, welches an eine Domäne gebunden ist, welche den Fc-Teil eines Antikörpers beinhaltet), PGC-GLP-1 (GLP-1 gebunden an einen Nanocarrier), Agonisten oder Modulatoren wie sie z.B. bei D. Chen et al., Proc. Natl.
25 Acad. Sei. USA 104 (2007) 943 beschrieben sind, solche wie sie in WO2006 124529, WO2007124461, WO2008062457, WO2008082274, WO2008101017, WO2008081418, WO20081 12939, WO20081 12941, WO20081 13601, WO20081 16294, WO20081 16648, WO20081 19238, WO2008148839, US2008299096, WO2008152403, WO2009030738, WO2009030771, WO2009030774, WO2009035540, WO2009058734, WO20091 11700,
30 WO2009125424, WO2009129696, WO2009149148 beschrieben sind, Peptide wie z.B. Obinepitide (TM-30338), oral wirksame GLP-1 Analoga (z.B. NN9924 von Novo Nordisk),

Amylinrezeptor Agonisten, wie sie z.B. in WO2007 104789, WO20090341 19 beschrieben sind, Analoga des humanen GLP-1, wie sie in WO2007120899, WO2008022015, WO2008056726 beschrieben sind, chimäre pegylierte Peptide, die sowohl GLP-1- wie auch Glucagonreste enthalten und wie sie z.B. in WO2008101017, WO2009155257, WO2009155258 beschrieben sind, glycosylierte GLP-1 Derivate wie sie in WO2009 153960 beschrieben sind, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Antidiabetika umfassen auch Gastrinanaloga wie z.B. TT-223.

10 Weiterhin umfassen Antidiabetika poly- oder monoklonale Antikörper, welche z.B. gegen Interleukin-l-beta (IL-lß), wie z.B. XOMA-052, gerichtet sind.

Antidiabetika umfassen weiterhin Peptide, welche an den humanen Pro-Insel Peptidrezeptor (human pro-islet petide (HIP) receptor) binden können wie sie z.B. in WO2009049222 beschrieben sind.

15 Antidiabetika umfassen auch Agonisten des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) Rezeptors wie sie z.B. in WO2006121860 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen auch das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) wie auch analoge Verbindungen wie sie z.B. in WO2008021560, WO2010016935, WO2010016936, WO2010016938, WO2010016940, WO2010016944 beschrieben sind.

20 Weiterhin eingeschlossen sind Analoga und Derivate des humanen pankreatischen Polypeptids (human pancreatic Polypeptide) wie sie z.B. in WO2009007714 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen ferner verkapselte Insulin-produzierende Schweinezellen wie z.B. Diabecell(R).

Antidiabetika umfassen auch Analoga und Derivate des Fibroblastenwachstumsfaktors 21 (FGF-21, Fibroblast growth factor 21) wie sie z.B. in WO2009149171, WO2010006214 beschrieben sind.

- 5 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione,
- 10 PPAR- und RXR-Modulatoren, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glucagonrezeptor- Antagonisten, Glukokinaseaktivatoren,
- 15 Inhibitoren der Fructose- 1,6-bisphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), GLP-I-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. Pinacidil, Cromakalim, Diazoxid, Diazoxid Cholinsalz oder solche
- 20 wie sie bei R. D. Carr et al., Diabetes **52**, 2003, 2513.2518, bei J. B. Hansen et al, Current Medicinal Chemistry **11**, 2004, 1595-1615, bei T. M. Tagmose et al, J. Med. Chem. **47**, 2004, 3202-3211 oder bei M. J. Coghlan et al, J. Med. Chem. **44**, 2001, 1627-1653 beschrieben sind, oder diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden,
- 25 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
- 30 Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption, Modulatoren der natrium-abhängigen Glukosetransporter 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),

Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-I (11 β -HSDI),

Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-IB (PTP-1B),

Nikotinsäurerezeptoragonisten,

Inhibitoren der hormon-sensitiven bzw. endothelialen Lipasen,

- 5 Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) oder
Inhibitoren der GSK-3 beta.

Weiterhin sind umfasst den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie
antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,

HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren,

- 10 Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren,

Fibrate,

Cholesterinrezeptionsinhibitoren,

CETP-Inhibitoren,

Gallensäureresorptionsinhibitoren,

- 15 MTP-Inhibitoren,

Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR γ Agonisten),

Sigma-1 Rezeptorantagonisten,

Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor);

Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern und

- 20 Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in

- 25 Kombination mit einem Insulin-Sensitizer wie z.B. PN-2034 oder ISIS-1 13715 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
Wirkstoff, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, z.B.

Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliclazide oder Glimepirid

- 30 oder solche Zubereitungen wie sie z.B. in EP2 103302 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Tablette verabreicht, die sowohl Glimeprid enthält, welches schnell freigesetzt wird wie auch Metformin enthält, welches über einen längeren Zeitraum freigesetzt wird (wie z.B. in US2007264331, WO2008050987, WO2008062273 beschrieben).

5

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin oder einem seiner Salze, verabreicht.

10

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Guanidin, wie z.B. Benzylguanidin oder einem seiner Salze, oder solchen Guanidinen wie sie in WO2009087395 beschrieben sind, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide, Nateglinide oder Mitiglinide verabreicht.

15

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I mit einer Kombination von Mitiglinide mit einem Glitazon, z.B. Pioglitazon Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I mit einer Kombination von Mitiglinide mit einem alpha-Glukosidaseinhibitor verabreicht.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antidiabetischen Verbindungen, wie sie in WO2007095462, WO2007101060, WO2007 105650 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antihypoglykämischen Verbindungen, wie sie in WO2007 137008, WO2008020607 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung 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-chinazolm[^] lmethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, Gl 262570, R-483, CS-01 1 (Rivoglitazon), DRL-17564, DRF-2593 (Balaglitazon), INT-131, T-2384 oder
5 solchen, wie sie in WO2005086904, WO2007060992, WO2007 100027, WO2007 103252, WO2007122970, WO2007138485, WO2008006319, WO2008006969, WO2008010238, WO2008017398, WO2008028188, WO2008066356, WO2008084303, WO2008089461- WO2008089464, WO2008093639, WO2008096769, WO2008096820, WO2008096829,
10 US2008 1946 17, WO2008099944, WO2008 108602, WO2008 109334, WO2008 110062, WO2008126731, WO2008126732, WO2008137105, WO2009005672, WO2009038681, WO2009046606, WO2009080821, WO2009083526, WO2009102226, WO2009128558, WO2009 139340 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Competact[™], einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
20 mit Tandemact[™], einer festen Kombination von Pioglitazon mit Glimepid, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit einem Angiotensin II Agonisten, wie z.B. TAK-536, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten bzw. gemischten PPAR alpha/PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-1 11, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, CP-900691, BMS-687453, BMS-71 1939 oder solchen wie sie in WO2001040207, WO2002096894,
30 WO2005097076, WO2007056771, WO2007087448, WO2007089667, WO2007089557, WO2007102515, WO2007103252, JP2007246474, WO20071 18963, WO20071 18964,

WO2007126043, WO2008006043, WO2008006044, WO2008012470, WO2008035359, WO2008087365, WO2008087366, WO2008087367, WO20081 17982, JP2009023975, WO2009033561, WO2009047240, WO2009072581, WO2009080248, WO2009080242, WO2009149819, WO2009149820, WO2009147121, WO2009153496, WO2010008299,
5 WO20 100 14771 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Naveglitazar, Aleglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (Lobeglitazon
10 Sulfat), MBX-213, KY-201, BMS-759509 oder wie in WO 00/64888, WO 00/64876, WO03/020269, WO2004024726, WO2007099553, US2007276041, WO2007085135, WO2007085136, WO2007141423, WO2008016175, WO2008053331, WO2008109697, WO2008109700, WO2008108735, WO2009026657, WO2009026658, WO2009149819, WO2009149820 oder in J.P.Berger et al, TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-
15 251, 2005 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516 oder wie sie in WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178, WO2007071766,
20 WO2007101864, US2007244094, WO20071 19887, WO2007141423, US2008004281, WO2008016175, WO2008066356, WO200807131 1, WO2008084962, US2008176861, WO2009012650, US2009137671, WO2009080223, WO2009149819, WO2009149820, WO20 10000353 beschrieben sind, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem pan-SPPARM (selective PPAR modulator alpha, gamma, delta), wie z.B. GFT-505, Indeglitazar oder solchen wie sie in WO2008035359, WO2009072581 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose oder solchen, wie sie z.B. in WO20071 14532, WO2007140230, US2007287674, US2008103201, WO2008065796, WO2008082017, US2009076129 beschrieben sind, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogenphosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932, WO2008062739, WO2008099000, WO20081 13760, WO20090161 18, WO20090161 19, WO2009030715, WO2009045830, WO2009045831, WO2009127723 beschrieben, verabreicht.

- 15 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Interaktion der Leberglykogenphosphorylase mit dem Protein PPP1R3 (GL-Untereinheit der Glykogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1)), wie z.B. in WO2009030715 beschrieben, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Glucagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077 oder NNC-25-2504 oder wie in WO2004100875, WO2005065680, WO2006086488, WO2007047177, WO2007106181, WO20071 11864, WO2007120270, WO2007120284, WO2007123581, WO2007136577, WO2008042223, WO2008098244, WO2009057784, WO2009058662, WO2009058734, WO20091 10520, WO2009120530, WO2009140342, WO2010019828 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-325568, verabreicht, welche die Produktion des Glucagonrezeptors inhibiert.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-1 10, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO20061 12549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847, WO2007061923, WO2007075847, WO2007089512, WO2007104034, WO20071 17381, WO2007122482, WO2007125103, WO2007125105, US2007281942, WO2008005914, WO2008005964, WO2008043701, WO2008044777, WO2008047821, US2008096877, WO20080501 17, WO2008050101, WO2008059625, US2008 146625, WO2008078674, WO2008079787, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872, WO2008089892, WO2008091770, WO2008075073, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872, WO2008084873, WO2008089892, WO2008091770, JP2008189659, WO2008104994, WO20081 11473, WO20081 16107, WO20081 18718, WO2008120754, US2008280875, WO2008136428, WO2008136444, WO2008149382, WO2008154563, WO2008156174, WO2008156757, US2009030046, WO2009018065, WO2009023718, WO2009039944, WO2009042435, WO2009046784, WO2009046802, WO2009047798, WO2009063821, WO2009081782, WO2009082152, WO2009083553, WO2009091014, US2009181981, WO2009092432, WO2009099080, WO2009106203, WO2009106209, WO2009109270, WO2009125873, WO2009127544, WO2009127546, WO2009128481, WO2009133687, WO2009140624, WO2010013161, WO2010015849, WO20 100 18800 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie sie z. B. in FR-225654, WO2008053446 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. MB-07729, CS-917 (MB-06322) oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619,

WO2007137962, WO2008019309, WO2008037628, WO2009012039, EP2058308, WO2009068467, WO2009068468 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren
5 des Glukosetransporters-4 (GLUT4), wie z. B. KST-48 (D.-O. Lee et al: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren
10 der Glutamin- Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren
der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-
0431), Sitagliptin Phosphat, Saxagliptin (BMS-4771 18), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322,
15 SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200 (Melogliptin), GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 oder ein anderes Salz davon, S-40010, S-40755, PF-00734200, BI-1356, PHX-1 149, DSP-7238, Alogliptin Benzoat, Linagliptin, Melogliptin, Carmegliptin oder solchen Verbindungen wie sie in WO2003074500, WO2003 106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005037828, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325,
20 WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO20060181 17, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006085685, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO20061 11261, US2006890898, US2006803357, US2006303661, WO2007015767 (LY-2463665), WO2007024993,
25 WO2007029086, WO2007063928, WO2007070434, WO2007071738, WO2007071576, WO2007077508, WO2007087231, WO2007097931, WO2007099385, WO2007100374, WO20071 12347, WO20071 12669, WO20071 13226, WO20071 13634, WO20071 15821, WO20071 16092, US2007259900, EP1852108, US2007270492, WO2007126745, WO2007136603, WO2007142253, WO2007148185, WO2008017670, US2008051452,
30 WO2008027273, WO2008028662, WO2008029217, JP2008031064, JP2008063256, WO2008033851, WO2008040974, WO2008040995, WO2008060488, WO2008064107, WO2008066070, WO2008077597, JP2008156318, WO2008087560, WO2008089636,

WO2008093960, WO2008096841, WO2008101953, WO20081 18848, WO20081 19005, WO20081 19208, WO2008120813, WO2008121506, WO2008130151, WO2008131 149, WO2009003681, WO2009014676, WO2009025784, WO2009027276, WO2009037719, WO2009068531, WO2009070314, WO2009065298, WO2009082134, WO2009082881, 5 WO2009084497, WO2009093269, WO2009099171, WO2009099172, WO20091 11239, WO20091 13423, WO20091 16067, US2009247532, WO2010000469, WO2010015664 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Janumet™, 10 einer festen Kombination von Sitagliptin Phosphat mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Eucreas^(R), einer festen Kombination von Vildagliptin mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

15 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Alogliptin Benzoat mit Pioglitazone verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von eines Salzes von Sitagliptin mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit omega-3-Fettsäuren oder omega-3-Fettsäureestern, wie z.B. in WO2007128801 beschrieben, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit Metformin Hydrochlorid, wie z.B. in WO2009121945 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer 30 Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit einem GPR-119-Agonisten, wie z.B. in WO2009123992 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit Miglitol, wie z.B. in WO2009 139362 beschrieben, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von einem Salz von Sitagliptin mit Metformin Hydrochlorid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Alogliptin Benzoat mit Pioglitazon Hydrochlorid verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer die Insulinsekretion verstärkende Substanz, wie z. B. KCP-265 (WO2003097064), oder solchen wie sie in WO2007026761, WO2008045484, US2008194617, WO2009 109259, WO2009 109341 beschrieben sind, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Agonisten des glucose-abhängigen insulintropischen Rezeptors (GDIR) wie z. B. APD-668 verabreicht.

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

- 20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 und/oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226, SGL-5083, SGL-5085, SGL-5094, ISIS-388626, Sergliflozin, Dapagliflozin oder Remogliflozin Etanobat, Canagliflozin oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959,
- 25 WO2005085237, JP2004359630, WO2005121 161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895, WO2007080170, WO2007093610, WO20071261 17, WO2007128480, WO2007129668, US2007275907, WO20071361 16, WO2007143316, WO2007147478, WO2008001864, WO2008002824, WO2008013277,
- 30 WO2008013280, WO2008013321, WO2008013322, WO2008016132, WO200802001 1, JP2008031 161, WO2008034859, WO2008042688, WO2008044762, WO2008046497,

WO2008049923, WO2008055870, WO2008055940, WO2008069327, WO2008070609,
WO2008071288, WO2008072726, WO2008083200, WO2008090209, WO2008090210,
WO2008 101586, WO2008 101939, WO2008 116179, WO2008 116195, US2008242596,
US2008287529, WO2009026537, WO2009049731, WO2009076550, WO2009084531,
5 WO2009096503, WO2009100936, WO2009121939, WO2009124638, WO2009128421,
WO2009135673, WO2010009197, WO2010018435, WO2010018438 oder von A. L. Handion
in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(1 1), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
10 Kombination mit einer festen Kombination eines SGLT-Inhibitors mit einem DPP-IV Inhibitor,
wie in WO2009091082 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
Stimulator des Glukosetransports, wie z.B. in WO2008 136392, WO2008 136393 beschrieben,
15 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-I (11 β -HSDI), wie z. B. BVT-2733,
JNJ-259 18646, INCB- 13739, INCB-20817, DIO-92 ((-)-Ketoconazol) oder solche, wie sie z. B.
20 in WO200 190090-94, WO200343999, WO20041 12782, WO200344000, WO200344009,
WO20041 12779, WO20041 13310, WO2004103980, WO20041 12784, WO2003065983,
WO2003 104207, WO2003 104208, WO2004106294, WO200401 1410, WO2004033427,
WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351,
WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877,
25 WO2005063247, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173,
WO20060 17542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750,
WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329,
WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436,
WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138508,
30 WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584,
WO2007029021, WO2007047625, WO200705181 1, WO2007051810, WO2007057768,
WO2007058346, WO2007061661, WO2007068330, WO2007070506, WO2007087150,

WO2007092435 , WO2007089683 , WO2007101270, WO2007105753, WO2007107470,
WO2007107550 , WO20071 11921, US2007207985, US2007208001, WO20071 15935,
WO20071 18185, WO200712241 1, WO2007124329, WO2007124337, WO2007124254,
WO2007127688 , WO2007127693 , WO2007127704, WO2007127726, WO2007127763,
5 WO2007127765 , WO2007127901 , US2007270424, JP2007291075, WO2007130898,
WO2007 135427, WO2007 139992, WO2007144394, WO2007145834. WO2007145835,
WO2007146761 , WO2008000950 , WO2008000951, WO200800361 1, WO2008005910,
WO2008006702 , WO2008006703 , WO200801 1453, WO2008012532, WO2008024497,
WO2008024892 , WO2008032164 , WO2008034032, WO2008043544, WO2008044656,
10 WO2008046758 , WO2008052638 , WO2008053194, WO2008071 169, WO2008074384,
WO2008076336 , WO2008076862 , WO2008078725, WO2008087654, WO2008088540,
WO2008099145 , WO2008101885 , WO2008101886, WO2008101907, WO2008101914,
WO2008106128 , WO20081 10196, WO20081 19017, WO2008120655, WO2008127924,
WO2008 130951, WO2008 134221, WO2008142859, WO2008142986, WO2008157752,
15 WO2009001817 , WO2009010416 , WO2009017664, WO2009020140, WO2009023180,
WO2009023181 , WO2009023664 , WO2009026422, WO2009038064, WO2009045753,
WO2009056881 , WO2009059666 , WO2009061498, WO2009063061, WO2009070497,
WO2009074789 , WO2009075835 , WO2009088997, WO2009090239, WO2009094169,
WO2009098501 , WO2009 100872, WO2009 102428, WO2009 102460, WO2009 102761,
20 WO2009106817 , WO2009108332 , WO20091 12691, WO20091 12845, WO20091 14173,
WO20091 17109, US2009264401, WO20091 18473, WO2009131669, WO2009132986,
WO2009134384 , WO2009134387 , WO2009134392, WO2009134400, WO2009135581,
WO2009138386 , WO2010006940 , WO2010010157, WO2010010174, WO201001 1917
beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren
der Protein-Tyrosin-Phosphatase-IB (PTP-1B), wie sie z. B. in WO2001 19830-31,
WO2001 17516, WO2004506446, WO2005012295, WO20051 16003, WO20051 16003,
WO2006007959, DE 10 2004 060542.4, WO200700991 1, WO2007028145, WO2007067612-
30 615, WO2007081755, WO20071 15058, US2008004325, WO2008033455, WO2008033931,
WO2008033932, WO2008033934, WO2008089581, WO2008148744, WO2009032321,
WO2009 109999, WO2009 109998 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Stimulatoren der Tyrosin-Kinase-B (Trk-B), wie sie z. B. in WO2010014613 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Beta 3-Agonisten (auch Beta-3 Adrenoceptor Agonisten genannt), wie z.B. in Physiol. Behav. 2004 Sep 15;82(2-3):489-96, J Clin Invest (1998) 101: 2387-93, Curr. Pharma. Des.2001 Sep;7(14): 1433-49., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Band 14, Ausgabe 13, 5 Juli 2004, Seiten 3525-3529 (BMS-201620) beschrieben sind, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten; NAR-Agonisten (Nikotinsäurerezeptoragonisten)), wie z.B. Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) oder MK-0524 oder solchen Verbindungen, wie sie in WO2004041274, WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006085108, WO20060851 12, WO20060851 13, WO2006124490, WO20061 13150, WO2007002557, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532, WO2007092364, WO2007120575, WO2007134986, WO2007150025, WO2007150026, WO2008016968, WO2008051403, WO2008086949, WO2008091338, WO2008097535, WO2008099448, US2008234277, WO2008127591 beschrieben sind, verabreicht.

15

20

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Niacin mit Simvastatin verabreicht.

25

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) verabreicht.

30

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) und mit Simvastatin verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure oder einem anderen Nicotinsäurerezeptoragonisten und einem Prostaglandin DP Rezeptorantagonisten, wie z.B. solchen wie sie in WO2008039882 beschrieben sind, verabreicht.

10 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Niacin mit Meloxicam, wie z.B. in WO2009149056 beschrieben, verabreicht.

15

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des GPR1 16, wie sie z.B. in WO2006067531, WO2006067532 beschrieben sind, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR40, wie sie z.B. in WO2007013689, WO2007033002, WO2007106469, US2007265332, WO2007123225, WO2007131619, WO2007131620, WO2007131621, US2007265332, WO2007131622, WO2007136572, WO2008001931, WO2008030520, WO2008030618, WO2008054674, WO2008054675, WO2008066097, US2008176912, 25 WO2008130514, WO2009038204, WO2009039942, WO2009039943, WO2009048527, WO2009054479, WO2009058237, WO20091 11056, WO2010012650 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren 30 des GPR1 19 (G-Protein-gekoppelter Glukose-abhängiger insulinotroper Rezeptor), wie z.B. PSN-1 19-1, PSN-821, PSN-1 19-2, MBX-2982 oder solchen wie sie z. B. in WO2004065380, WO2005061489 (PSN-632408), WO2006083491, WO2007003960-62 und WO2007003964,

WO2007035355, WO20071 16229, WO20071 16230, WO2008005569, WO2008005576, WO2008008887, WO2008008895, WO2008025798, WO2008025799, WO2008025800, WO2008070692, WO2008076243, WO200807692, WO2008081204, WO2008081205, WO2008081206, WO2008081207, WO2008081208, WO2008083238, WO2008085316, 5 WO2008109702, WO2008130581, WO2008130584, WO2008130615, WO2008137435, WO2008137436, WO2009012275, WO2009012277, WO2009014910, WO2009034388, WO2009038974, WO2009050522, WO2009050523, WO2009055331, WO2009105715, WO2009105717, WO2009105722, WO2009106561, WO2009106565, WO20091 17421, WO2009125434, WO2009126535, WO2009129036, US2009286812, WO2009143049, 10 WO2009150144, WO2010001 166, WO2010004343, WO2010004344, WO2010004345, WO2010004346, WO2010004347, WO2010004348, WO2010008739, WO2010006191, WO2010009183, WO2010009195, WO2010009207, WO2010009208, WO2010014593 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR120, wie sie z.B. in EP1688138, WO2008066131, WO2008066131, WO2008103500, WO2008103501, WO2008139879, WO2009038204, WO2009147990, WO20 10008831 beschrieben sind, verabreicht.

20 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Antagonisten des GPR105, wie sie z.B. in WO2009000087, WO2009070873 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit 25 Agonisten des GPR43, wie z.B. ESN-282 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL) und/oder Phospholipasen, wie z. B. in WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO20061 11321, WO2007042178, WO20071 19837, 30 WO2008 122352, WO2008 122357, WO2009009287 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der endothelialen Lipase, wie z. B. in WO20071 10216 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
5 Phospholipase A2 Inhibitor wie z.B. Darapladib oder A-002 oder solchen, wie sie in WO2008048866, WO2008048867, US2009062369 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Myricitrin, einem Lipase-Inhibitor (WO20071 19827), verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2005085230, WO20051 11018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836,
15 WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO20040461 17, WO20070731 17, WO2007083978, WO2007120102, WO2007122634, WO2007125109, WO20071251 10, US2007281949, WO2008002244, WO2008002245, WO2008016123, WO2008023239, WO2008044700, WO2008056266, WO2008057940, WO2008077138, EP1939191, EP1939192, WO2008078196, WO2008094992,
20 WO20081 12642, WO20081 12651, WO20081 13469, WO2008121063, WO2008121064, EP-1992620, EP-1992621, EP1992624, EP-1992625, WO2008130312, WO2009007029, EP2020232, WO2009017452, WO2009035634, WO2009035684, WO2009038385, WO2009095787, WO2009095788, WO2009095789, WO2009095792, WO2009145814, US2009291982, WO2009154697, WO2009156857, WO2009156859, WO2009156860,
25 WO2009156861, WO2009156863, WO2009156864, WO2009156865, WO2010013168, WO20 100 14794 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie z.B. solchen, wie in
30 WO2004074288 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Phosphoinositidkinase-3 (PI3K), wie z.B. solchen, wie in WO2008027584, WO2008070150, WO2008125833, WO2008125835, WO2008125839, WO2009010530, WO2009026345, WO2009071888, WO2009071890, WO2009071895 beschrieben, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Serum/Glucocorticoid regulierten Kinase (SGK), wie z. B. in WO2006072354, WO2007093264, WO2008009335, WO2008086854, WO2008138448 beschrieben, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des Glucocorticoidrezeptors, wie z. B. in WO2008057855, WO2008057856, WO2008057857, WO2008057859, WO2008057862, WO2008059867, WO2008059866, WO2008059865, WO2008070507, WO2008124665, WO2008124745, WO2008146871, WO2009015067, WO2009040288, WO2009069736, WO2009149139 beschrieben, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des Mineralocorticoidrezeptors (MR), wie z. B. Drospirenone, oder solchen wie sie in WO2008104306, WO20081 19918 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, oder solchen wie sie in WO2008096260, WO2008 125945 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase D, wie z. B. Doxazosin (WO2008088006), verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator/Modulator der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie sie z. B. in WO2007062568, WO2008006432, WO2008016278, WO2008016730, WO2008020607, WO2008083124, WO2008136642, WO2009019445, WO2009019446, WO2009019600,

30

WO2009028891, WO2009065131, WO2009076631, WO2009079921, WO2009100130, WO2009124636, WO2009135580, WO2009152909 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Ceramidkinase, wie sie z. B. in WO20071 12914, WO2007149865 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der MAPK-interagierenden Kinase 1 oder 2 (MNK1 oder 2), wie sie z.B. in WO2007104053, WO20071 15822, WO2008008547, WO2008075741 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO200 10006 10, WO200 1030774, WO2004022057, WO2004022553, WO2005097129, WO20051 13544, US2007244140, WO2008099072, WO2008099073, WO2008099073, WO2008099074, WO2008099075, WO2009056693, WO2009075277, WO2009089042, WO2009120801 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der NF-kappaB (NFKB) Aktivierung, wie sie z. B. Salsalate verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der ASK-1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), wie sie z. B. in WO2008016131, WO2009 123986 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin, L-659699, BMS-644950, NCX-6560 oder solchen, wie sie in US2007249583, WO2008083551, WO2009054682 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren, wie z.B. WAY-362450 oder solchen wie in WO2003099821, WO2005056554, WO2007052843, WO2007070796, WO2007092751, JP2007230909, WO2007095174, WO2007140174, WO2007140183, 5 WO2008000643, WO2008002573, WO2008025539, WO2008025540, JP2008214222, JP2008273847, WO2008157270, US20082991 18, US2008300235, WO2009005998, WO2009012125, WO2009027264, WO2009062874, US2009131409, US2009137554, US2009163552, WO2009127321, EP2128158 beschrieben, verabreicht.

- 10 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Liganden des Leber X Rezeptors (liver X receptor; LXR), wie z.B. in WO2007092965, WO2008041003, WO2008049047, WO2008065754, WO2008073825, US2008242677, WO2009020683, US2009030082, WO2009021868, US2009069373, WO2009024550, WO2009040289, WO2009086123, WO2009086129, WO2009086130, 15 WO2009086138, WO2009107387, US2009247587, WO2009133692, WO2008138438, WO2009144961, WO2009150109 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, oder solchen wie sie in 20 WO2008093655 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat (SLV-348; Trilipix™), verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat (Trilipix™) und einem HMGCoA Reduktase Inhibitor, wie z.B. Rosuvastatin, verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 30 Kombination mit Bezafibrat und Diflunisal verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Fenofibrat oder einem Salz davon mit Simvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Pravastatin, Pitavastatin oder Atorvastatin verabreicht.

5

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Synordia (R), einer festen Kombination von Fenofibrat mit Metformin, verabreicht.

- 10 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Metformin mit einem MTP-Inhibitor, wie in WO2009090210 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und
- 20 WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033 100 (Lipideon Biotechnology AG) oder wie in WO2002050060, WO2002050068, WO2004000803, WO2004000804, WO2004000805, WO2004087655, WO2004097655, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO20061 16499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782,
- 25 WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163, WO2007059871, US2007232688, WO2007126358, WO2008033431, WO2008033465, WO2008052658, WO2008057336, WO2008085300, WO2008104875, US2008280836, WO2008 108486 beschrieben, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem NPC1L1-Antagonisten, wie z.B. solchen, wie sie in WO2008033464, WO2008033465 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Vytorin™, einer festen Kombination von Ezetimibe mit Simvastatin, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Ezetimibe mit Atorvastatin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Ezetimibe mit Fenofibrat verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinonderivat, wie z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben.

- Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein
- 15 Diphenylazetidinonderivat, wie z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben, kombiniert mit einem Statin, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Atorvastatin, Pitavastatin oder Rosuvastatin.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
- 20 mit einer festen Kombination von Lapaquistat, einem Squalensynthase-Inhibitor, mit Atorvastatin verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Konjugat bestehend aus dem HMGCoA-Reduktaseinhibitor
- 25 Atorvastatin mit dem Renininhibitor Aliskiren (WO2009090158) verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib, Anacetrapib oder JTT-705 (Dalcetrapib) oder solchen wie sie in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973,
- 30 WO2006072362, WO2007088996, WO2007088999, US2007185058, US20071851 13, US2007185154, US2007185182, WO2006097169, WO2007041494, WO2007090752, WO2007107243, WO2007120621, US2007265252, US2007265304, WO2007128568,

WO2007132906, WO2008006257, WO2008009435, WO2008018529, WO2008058961, WO2008058967, WO2008059513, WO2008070496, WO20081 15442, WO20081 11604, WO2008 12995 1, WO2008 141077, US2009 118287, WO200906237 1, WO200907 1509 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitoren (Inhibitoren des intestinalen Gallensäuretransporters (IBAT)) (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE 10 2005 033100.9, DE 10 2006 053635, DE 10 2006 053637, WO2007009655-56, WO2008058628, WO2008058629, WO2008058630, WO2008058631 beschrieben, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Agonisten des GPBAR1 (G-protein-coupled-bile-acid-receptor-1; TGR5), wie z.B. INT-777 oder solchen wie sie z.B. in US20060199795, WO20071 10237, WO2007127505, WO2008009407, WO2008067219, WO2008067222, FR2908310, WO2008091540, WO2008097976, US2009054304, WO2009026241, WO2009146772, WO2010014739, WO2010014836 beschrieben sind, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren der Histon-Deacetylase, wie z.B. Ursodeoxycholsäure wie in WO200901 1420 beschrieben, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren/Modulatoren des TRPM5 Kanals (TRP-Cation-Channel-M5), wie sie z.B. in WO2008097504, WO2009038722 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren/Modulatoren des TRPA1 Kanals (TRP-Cation-Channel-A1), wie sie z.B. in US2009176883, WO2009089083, WO2009144548 beschrieben sind, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren/Modulatoren des TRPV3 Kanals (TRP-Cation-Channel-V3), wie sie z.B. in WO2009084034, WO2009 130560 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam Hydrochlorid, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Colesevelam Hydrochlorid und Metformin oder einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Tocotrienol und Insulin oder einem Insulinderivat verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Phytosterole enthaltenden Kaugummi (Reductol™) verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins (MTTP-Inhibitor), wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757, AS-1552133, SLx-4090, AEGR-733, JTT-130 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423, WO20061 13910, WO2007143164, WO2008049806, WO2008049808, WO2008090198, WO2008100423, 25 WO20090 14674 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines Cholesterolabsorptionsinhibitors, wie z.B. Ezetimibe, und einem Inhibitor des Triglycerid-Transfer-Proteins (MTP-Inhibitor), wie z.B. 30 Implitapide, wie in WO2008030382 oder in WO2008079398 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem antihypertriglyceridämischen Wirkstoff, wie z.B. solchen wie sie in WO2008032980 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor), wie z.B. solchen wie sie in WO2006094682 beschrieben sind, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, SMP-797 oder KY-382 oder solchen, wie sie in WO2008087029, WO2008087030, WO2008095189, WO2009030746, WO2009030747, WO2009030750, WO2009030752, WO2009070130, WO2009081957, WO2009081957 beschrieben sind, verabreicht.

- 15 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Leber-Carnitin Palmitoyltransferase-1 (L-CPT1), wie sie z.B. in WO2007063012, WO2007096251 (ST-3473), WO2008015081, US2008103182, WO2008074692, WO2008145596, WO2009019199, WO2009156479, WO2010008473 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Carnitin-O-Palmitoyltransferase-II (CPT2), wie sie z.B. in US2009270500, US2009270505, WO2009132978, WO2009132979 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Serin-Palmitoyltransferase (SPT), wie sie z.B. in WO2008031032, WO2008046071, WO2008083280, WO2008084300 beschrieben sind, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS- 188494, TAK-475 (Lapaquistat Acetat)

oder wie in WO2005077907, JP2007022943, WO2008003424, WO2008132846, WO2008 133288, WO2009 136396 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
5 mit ISIS-301012 (Mipomersen), einem Antisense-Oligonukleotid, welches in der Lage ist, das Apolipoprotein B Gen zu regulieren, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit Apolipoprotein (ApoB) SNALP, einem therapeutischen Produkt, welches eine siRNA
10 (gerichtet gegen das ApoB-Gen) enthält, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Stimulator des ApoA-1 Gens, wie er z.B. in WO2008092231 beschrieben ist,
verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Modulator der Synthese von Apolipoprotein C-III, wie .B. ISIS-APOCIII Rx,
verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1 171, HMR1586, oder
solchen wie in WO2005097738, WO2008020607 beschrieben, verabreicht.

25 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem HDL-Cholesterol-erhöhenden Agens, wie z.B. solchen wie sie in
WO2008040651, WO2008099278, WO2009071099, WO2009086096, US2009247550
beschrieben sind, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem ABCA I Expressionsverstärker, wie sie z.B. in WO2006072393, WO2008062830,
WO2009 100326 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO- 1886), verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Gemcabene (CI-1027) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat oder Cetilistat (ATL-962), verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A1 Rezeptor Agonisten (Adenosin A1 R), wie z.B. CVT-3619 oder solchen wie sie z.B. in EP1258247, EP1375508, WO2008028590, WO2008077050, WO2009050199, WO2009080197, WO2009100827, WO20091 12155 beschrieben sind,
15 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A2B Rezeptor Agonisten (Adenosin A2B R) wie z.B. ATL-801
verabreicht.

20

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Adenosin A2A und/oder Adenosin A3 Rezeptoren, wie z.B. in WO20071 11954, WO2007121918, WO2007121921, WO2007121923, WO2008070661, WO20090 10871 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Liganden der Adenosin A1/A2B Rezeptoren, wie z.B. in WO2008064788, WO2008064789, WO2009080198, WO2009100827, WO2009143992
beschrieben, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A2B Rezeptor Antagonisten (Adenosin A2B R), wie sie in

US2007270433, WO2008027585, WO2008080461, WO2009037463, WO2009037467, WO2009037468, WO20091 18759 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit

5 Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) wie z. B. solchen wie in WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO200701 1809, WO200701 181 1, WO2007013691, WO2007095601-603, WO20071 19833, WO2008065508, WO2008069500, WO2008070609, WO2008072850, WO2008079610, WO2008088688, WO2008088689, WO2008088692, US2008171761, 10 WO2008090944, JP2008179621, US2008200461, WO2008102749, WO2008103382, WO2008121592, WO2009082346, US2009253725, JP2009196966, WO2009144554, WO2009144555, WO2010003624, WO2010002010 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit

15 Modulatoren der mikrosomalen Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 3 (GPAT3, beschrieben in WO2007100789) oder mit Modulatoren der mikrosomalen Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 4 (GPAT4, beschrieben in WO2007100833) oder mit Modulatoren der mitochondrialen Glycerol-3-Phosphat-O-Acyltransferase, beschrieben in WO20 10005922, verabreicht.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren der Xanthin-Oxidoreductase (XOR) verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit

25 Inhibitoren der löslichen Epoxidhydrolase (sEH), wie sie z.B. in WO2008051873, WO2008051875, WO2008073623, WO2008094869, WO20081 12022, WO200901 1872, WO2009049154, WO2009049157, WO2009049165, WO2009073772, WO2009097476, WO20091 11207, WO2009129508, WO2009151800 beschrieben sind, verabreicht.

30

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung 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.: Hormone and Metabolie Research (2001), 33(9), 554-558);

NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin- 1-sulfonsäure- {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A) oder Velneperit oder solche wie sie in WO20091 10510 beschrieben sind;

NPY-5 Rezeptorantagonisten/-rezeptormodulatoren wie L-152804 oder die Verbindung „NPY-5-BY" der Firma Banyu oder wie sie z. B. in WO2006001318, WO2007103295, WO2007125952, WO2008026563, WO2008026564, WO2008052769, WO2008092887, WO2008092888, WO2008092891, WO2008129007, WO2008134228, WO2009054434, WO2009095377, WO2009131096 beschrieben sind;

NPY-4-Rezeptorantagonisten wie sie z. B. in WO2007038942 beschrieben sind;

NPY-2-Rezeptorantagonisten/-modulatoren wie sie z. B. in WO2007038943, WO2009006185, US2009099199, US2009099243, US2009099244, WO2009079593, WO2009079597 beschrieben sind;

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34) oder CJC-1643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424, WO2006095166, WO2008003947, WO2009080608 beschrieben sind;

NPY-2-Rezeptoragonisten wie sie z.B. in WO2009080608 beschrieben sind;

Derivaten des Peptids Obestatin wie sie WO2006096847 beschrieben sind;

CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten/inverse Agonisten, wie z.B. Rimonabant, Surinabant (SR147778), SLV-319 (Ibipinabant), AVE-1625, Taranabant (MK-0364) oder Salze davon, Otenabant (CP-945,598), Rosonabant, V-24343 oder solche Verbindungen wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO200 1/64632-64634, WO 02/076949, WO2005080345,

WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700,
WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069,
US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317,
WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120,
5 WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727,
WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209,
WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845,
WO20041 10453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870,
WO200500974, WO20041 11033-34, WO20041 1038-39, WO2005016286, WO20050071 11,
10 WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62,
WO2005061509, WO2005077897, WO20060 18662, WO2006047516, WO2006060461,
WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208,
WO2006106054, WO20061 11849, WO20061 13704, WO2007009705, WO2007017124,
WO2007017126, WO2007018459, WO2007018460, WO2007016460, WO2007020502,
15 WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945,
WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737,
WO2007057687, WO2007062193, WO2007064272, WO2007079681, WO2007084319,
WO2007084450, WO2007086080, EP1816125, US2007213302, WO2007095513,
WO2007096764, US2007254863, WO20071 19001, WO2007120454, WO2007121687,
20 WO2007123949, US2007259934, WO2007131219, WO2007133820, WO2007136571,
WO2007136607, WO2007136571, US7297710, WO2007138050, WO2007139464,
WO2007140385, WO2007140439, WO2007146761, WO2007148061, WO2007148062,
US2007293509, WO2008004698, WO2008017381, US2008021031, WO2008024284,
WO2008031734, WO2008032164, WO2008034032, WO2008035356, WO2008036021,
25 WO2008036022, WO2008039023, WO2998043544, WO20080441 11, WO2008048648,
EP1921072-A1, WO2008053341, WO2008056377, WO2008059207, WO2008059335,
WO2008062424, WO2008068423, WO2008068424, WO2008070305, WO2008070306,
WO2008074816, WO2008074982, WO2008075012, WO2008075013, WO2008075019,
WO20080751 18, WO2008076754, WO2008081009, WO2008084057, EP1944295,
30 US2008090809, US2008090810, WO2008092816, WO2008094473, WO2008094476,
WO2008099076, WO2008099139, WO2008101995, US2008207704, WO2008107179,
WO2008109027, WO20081 12674, WO20081 15705, WO20081 18414, WO20081 19999,

WO200812000, WO2008121257, WO2008127585, WO2008129157, WO2008130616,
WO2008134300, US2008262066, US2008287505, WO2009005645, WO2009005646,
WO2009005671, WO2009023292, WO2009023653, WO2009024819, WO2009033125,
EP2042175, WO2009053548-WO2009053553, WO2009054923, WO2009054929,
5 WO2009059264, WO2009073138, WO2009074782, WO2009075691, WO2009078498,
WO2009087285, WO2009074782, WO2009097590, WO2009097995, WO2009097996,
WO2009097998, WO2009097999, WO2009098000, WO2009 106708, US2009239909,
WO20091 18473, US2009264436, US2009264476, WO2009130234, WO2009131814,
WO2009131815, US2009286758, WO2009141532, WO2009141533, WO2009153569,
10 WO2010003760, WO2010012437, WO2010019762 beschrieben sind;

Cannabinoid Rezeptor 1/ Cannabinoid Rezeptor 2 (CB1/CB2) modulierende Verbindungen
wie z.B. delta-9-Tetrahydrocannabivarin oder solchen wie sie z.B. in WO2007001939,
WO2007044215, WO2007047737, WO2007095513, WO2007096764, WO20071 12399,
15 WO20071 12402, WO2008122618, WO2009007697, WO2009012227, WO2009087564,
WO2009093018, WO2009095752, WO2009120660, WO2010012964 beschrieben sind;

Cannabinoid Rezeptor 2 (CB2) modulierende Verbindungen wie z.B. solchen wie sie z.B. in
WO2008063625, WO2008157500, WO2009004171, WO2009032754, WO2009055357,
20 WO2009061652, WO2009063495, WO2009067613, WO20091 14566 beschrieben sind;

Modulatoren der FAAH (fatty acid amide hydrolase) wie sie z.B. in WO2007140005,
WO2008019357, WO2008021625, WO2008023720, WO2008030532, WO2008129129,
WO2008145839, WO2008145843, WO2008147553, WO2008153752, WO200901 1904,
25 WO2009048101, WO2009084970, WO2009105220, WO2009109504, WO2009109743,
WO20091 17444, WO2009127944, WO2009138416, WO2009151991, WO2009152025,
WO2009154785, WO2010005572, WO2010017079 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (fatty acid synthase; FAS), wie sie z.B. in WO2008057585,
30 WO2008059214, WO2008075064, WO2008075070, WO2008075077, WO2009079860
beschrieben sind;

Inhibitoren der LCE (long chain fatty acid elongase)/Long-Chain-Fatty-Acid-CoA-Ligase, wie sie z.B. in WO2008120653, WO2009038021, WO2009044788, WO2009081789, WO2009099086 beschrieben sind;

- 5 Vanilloid-1 -Rezeptor Modulatoren (Modulatoren des TRPV1), wie sie z.B. in WO2007091948, WO2007129188, WO2007133637, WO2008007780, WO2008010061, WO200800721 1, WO2008010061, WO2008015335, WO2008018827, WO2008024433, WO2008024438, WO2008032204, WO2008050199, WO2008059339, WO2008059370, WO2008066664, WO2008075150, WO2008090382, WO2008090434, WO2008093024, WO2008107543, 10 WO2008107544, WO20081 10863, WO2008125295, WO2008125296, WO2008125337, , WO2008125342, WO2008132600, WO2008133973, WO2009010529, WO2009010824, WO2009016241, WO2009023539, WO2009038812, WO2009050348, WO2009055629, WO2009055749, WO2009064449, WO2009081222, WO2009089057, WO2009109710WO20091 12677, WO20091 12678, WO20091 12679, WO2009121036, 15 WO2009124551, WO2009136625, WO2010002209 beschrieben sind;

- Modulatoren, Liganden, Antagonisten oder inverse Agonisten der Opioidrezeptoren, wie z.B. GSK-982 oder solche wie sie z.B. in WO2007047397, WO2008021849, WO2008021851, WO2008032156, WO2008059335, WO2008125348, WO2008125349, WO2008142454, 20 WO2009030962, WO2009 103552, WO20091 15257 beschrieben sind;

Modulatoren des „orphan opioid (ORL-1) receptor" wie sie z.B. in US2008249122, WO2008089201 beschrieben sind;

- 25 Agonisten des Prostaglandinrezeptors, wie z.B. Bimatoprost oder solchen Verbindungen wie sie in WO20071 11806 beschrieben sind;

- MC4-Rezeptor Agonisten (Melanocortin-4 Rezeptor Agonisten, MC4R Agonisten wie z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo- 30 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141, MK-0493 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159,

WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391,
WO20041 12793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636,
US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2004089307,
WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921,
5 WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251,
WO20051 18573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57,
WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052, JP2007131570, EP-
1842846, WO2007096186, WO2007096763, WO2007141343, WO2008007930,
WO2008017852, WO2008039418, WO2008087186, WO2008087187, WO2008087189,
10 WO2008087186-WO2008087190, WO2008090357, WO2008142319, WO2009015867,
WO200906141 1, US2009076029, US2009131465, WO2009071 101, US2009305960,
WO2009144432, WO2009151383, WO2010015972 beschrieben sind;

MC4-Rezeptor Modulatoren (Melanocortin-4 Rezeptor Modulatoren) wie sie z.B. in
15 WO2009010299, WO2009074157 beschrieben sind;

Orexin-Rezeptor 1 Antagonisten (OX1R Antagonisten), Orexin-Rezeptor 2 Antagonisten
(OX2R Antagonisten) oder gemischte OX1R/OX2R Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-
benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche,
20 wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458,
WO2006067224, WO2007085718, WO2007088276, WO20071 16374, WO2007122591,
WO2007126934, WO2007126935, WO2008008517, WO2008008518, WO2008008551,
WO2008020405, WO2008026149, WO2008038251, US2008132490, WO2008065626,
WO2008078291, WO200808761 1, WO2008081399, WO2008108991, WO2008107335,
25 US2008249125, WO2008147518, WO2008150364, WO2009003993, WO2009003997,
WO200901 1775, WO2009016087, WO2009020642, WO2009058238, US2009186920,
US2009203736, WO2009092642, WO2009100994, WO2009104155, WO2009124956,
WO2009 133522, WO2009 156951, WO20 100 17260 beschrieben sind);

30 Histamin H3 Rezeptor Antagonisten/inverse Agonisten (z. B. 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) oder
solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893, WO2005123716, US2005171 181 (z.B. PF-

00389027), WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496, WO2007020213,
WO2007049798, WO2007055418, WO2007057329, WO2007062999, WO2007065820,
WO2007068620, WO2007068641, WO2007075629, WO2007080140, WO2007082840,
WO2007088450, WO2007088462, WO2007094962, WO2007099423, WO2007100990,
5 WO2007105053, WO2007106349, WO20071 10364, WO20071 15938, WO2007131907,
WO2007133561, US2007270440, WO20071351 11, WO2007137955, US2007281923,
WO2007137968, WO2007138431, WO2007146122, WO2008005338, WO2008012010,
WO2008015125, WO2008045371, EP1757594, WO2008068173, WO2008068174,
US20080171753, WO2008072703, WO2008072724, US2008188484, US2008188486,
10 US2008188487, WO2008109333, WO2008109336, WO2008126886, WO2008154126,
WO2008151957, US2008318952, WO2009003003, WO2009013195, WO2009036132,
WO2009039431, WO2009045313, WO2009058300, WO2009063953, WO2009067401,
WO2009067405, WO2009067406, US2009163464, WO2009100120, WO2009105206,
WO2009 121812, WO2009 126782, WO20 1001 1653, WO20 1001 1657 beschrieben sind);

15 Histamin H1 / Histamin H3 Modulatoren, wie z. B. Betahistin bzw. seinem Dihydrochlorid;

Modulatoren des Histamin H3 Transporters oder der Histamin H3 / Serotonin Transporter wie
sie z.B. in WO2008002816, WO2008002817, WO2008002818, WO2008002820 beschrieben
20 sind;

Modulatoren des vesikulären Monoamintransporters 2 (vesicular monoamine transporter 2
(VMAT2)) wie sie z.B. in WO2009126305 beschrieben sind;

25 Histamin H4 Modulatoren wie sie z.B. in WO20071 17399, US2009156613 beschrieben sind;

CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-l,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-
dipropyl-amin (WO 00/66585) oder solche CRF 1-Antagonisten, wie sie in WO20071051 13,
WO2007133756, WO2008036541, WO2008036579, WO2008083070, WO2010015628,
30 WO20 100 15655 beschrieben sind);

CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);

Urocortin-Agonisten;

Modulatoren des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie in JP20061 11553, WO2002038543, WO2002038544, WO2007048840-843, WO2008015558, EP 1947 103, WO2008132162 beschrieben sind;

10 MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71 (AMG-071, AMG-076), GW-856464, NGD-4715, ATC-0453, ATC-0759, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in

15 WO2005085200, WO2005019240, WO200401 1438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO20061 18320, WO2006130075,

20 WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649, WO2007092416; WO2007093363-366, WO20071 14902, WO20071 14916, WO2007141200, WO2007142217, US2007299062, WO2007146758, WO2007146759, WO2008001160, WO200801681 1, WO2008020799, WO2008022979,

25 WO2008038692, WO2008041090, WO2008044632, WO2008047544, WO2008061 109, WO2008065021, WO2008068265, WO2008071646, WO2008076562, JP2008088120, WO2008086404, WO2008086409, US20082691 10, WO2008140239, WO2009021740, US200901 1994, US2009082359, WO2009041567, WO2009076387, WO2009089482, WO2009103478, WO20091 19726, WO2009120655, WO2009123194, WO2009137270,

30 WO2009146365, WO2009154132 beschrieben sind);

CCK-A (CCK-1) Modulatoren (wie 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 (WO 0244150) oder SSR-125180) oder solchen, wie sie in WO20051 16034, WO2007120655, WO2007120688, WO2007120718, 5 WO200809163 1 beschrieben sind;

Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine) oder solchen wie sie in WO2007148341, WO2008034142, WO2008081477, WO2008120761, WO2008141081, WO2008141082, WO2008145135, WO2008150848, WO2009043834, WO2009077858 10 beschrieben sind;

gemischte Serotonin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Bupropion) oder solche wie sie in WO2008063673 beschrieben sind oder feste Kombinationen von Bupropion mit Naltrexon oder Bupropion mit Zonisamid;

15 gemischte Wiederaufnahmeinhibitoren wie z.B. DOV-21947 oder solche wie sie in WO2009016214, WO2009016215, WO2009077584, WO2009098208, WO2009098209, WO2009 106769, WO2009109517, WO2009109518, WO2009109519, WO2009 109608, WO2009145357, WO2009149258 beschrieben sind;

20 gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);

5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/091 11);

25 gemischte Dopamin/Norepinephrin/ Acetylcholin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Tesofensine) oder solchen wie sie z.B. in WO20060851 18, WO2008 150480 beschrieben sind;

Dopaminantagonisten wie sie z.B. in WO2008079838, WO2008079839, WO2008079847, 30 WO2008079848 beschrieben sind;

Norepinephrin- Wiederaufnahme-Inhibitoren wie sie z.B. in US2008076724, WO2009062318 beschrieben sind;

5 5-HT1A Rezeptor Modulatoren wie sie z.B. in WO2009006227, WO2009137679, WO2009137732 beschrieben sind;

5-HT2A Rezeptor Antagonisten wie sie z.B. in WO2007138343 beschrieben sind;

10 5-HT2C Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006004937, US2006025601, WO2006028961, WO2006077025, WO200610351 1, WO2007028132, WO2007084622, US2007249709; WO2007132841, WO2007140213, WO2008007661, WO2008007664, WO2008009125, WO2008010073, WO2008108445, WO2009063991, WO2009063992, 15 WO2009063993, WO2009079765 beschrieben sind);

20 5-HT6 Rezeptor Modulatoren, wie z.B. E-6837, BVT-74316, PF-3246799 oder PRX-07034 oder solche wie sie z.B. in WO2005058858, WO2007054257, WO2007107373, WO2007108569, WO2007 108742-744, WO2008003703, WO2008027073, WO2008034815, WO2008054288, EP1947085, WO2008084491, WO2008084492, WO2008092665, WO2008092666, WO2008101247, WO20081 10598, WO20081 16831, WO20081 16833, WO20081 17169, WO2008136017, WO2008147812, EP2036888, WO2009013010, WO2009034581, WO2009053997, WO2009056632, WO20090731 18, WO20091 15515, WO2009135925, WO2009135927, WO2010000456, WO2010012806, EP2145887 beschrieben 25 sind;

Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR Agonisten), wie sie z.B. in WO2007131005, WO2008052709 beschrieben sind;

30 Agonisten des Estrogenrezeptors alpha (ERR / ERR1 Agonisten), wie sie z.B. in WO2008 109727 beschrieben sind;

Agonisten des Estrogenrezeptors beta (ERR β Agonisten), wie sie z.B. in WO2009055734, WO2009100335, WO2009127686 beschrieben sind;

Sigma-1 Rezeptorantagonisten, wie sie z.B. in WO2007098953, WO2007098961,
5 WO2008015266, WO2008055932, WO2008055933, WO2009071657 beschrieben sind;

Muscarin 3 Rezeptor (M3R) Antagonisten, wie sie z.B. in WO20071 10782, WO2008041 184 beschrieben sind;

10 Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten), wie sie z.B. in WO200805 1404, WO2008051405, WO2008051406, WO200807331 1 beschrieben sind;

Galanin-Rezeptor Antagonisten;

15 Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);

Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-l-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));

20 Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734, WO2007127457, WO2008008286, WO2009056707 beschrieben sind;

Growth Hormone Secretagogue Receptor Modulatoren (Ghrelin-Modulatoren) wie z.B. JMV-
25 2959, JMV-3002, JMV-2810, JMV-2951 oder solchen, wie sie in WO2006012577 (z.B. YIL-781 oder YIL-870), WO2007079239, WO2008092681, WO2008145749, WO2008148853, WO2008148854, WO2008148856, WO2009047558, WO2009071283, WO20091 15503 beschrieben sind;

30 TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);

entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren (wie z.B. in WO2009128583 beschrieben);

chemische Entkoppler (z.B. WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026);

- 5 Leptinrezeptoragonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C ; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

Leptinrezeptormodulatoren wie sie z.B. in WO2009019427, WO2009071658, WO2009071668,
10 WO2009071677, WO2009071678, WO200914721 1, WO2009147216, WO2009147219, WO2009147221 beschrieben sind;

DA-Agonisten (Bromocriptin, Bromocriptin Mesylat, Doprexin) oder solche wie sie in US2009143390 beschrieben sind;

15

Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569, WO2008107184, WO2009049428, WO2009125819);

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-41 13 oder wie
20 z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO20050 13907, WO2006004200, WO20060 19020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO20061 13919, WO2006134317, WO2007016538, WO2007060140, JP2007131584, WO2007071966, WO2007126957, WO2007137103, WO2007137107, WO2007138304, WO200713831 1, WO2007141502,
25 WO2007141517, WO2007141538, WO2007141545, WO2007144571, WO200801 1130, WO200801 1131, WO2008039007, WO2008048991, WO2008067257, WO2008099221, WO2008129319, WO2008141976, WO2008148840, WO2008148849, WO2008148851, WO2008148868, WO200901 1285, WO2009016462, WO2009024821, US2009076275, WO2009040410, WO2009071483, WO2009081 195, WO20091 19534, WO2009126624,
30 WO2009126861, WO2010007046, WO2010017040 beschrieben;

Inhibitoren der Monoacylglycerolacyltransferase (2-Acylglycerol-O-Acyltransferase; MGAT) wie sie z.B. in WO2008038768 beschrieben sind;

5 Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in WO2004005277, WO2008006 113 beschrieben;

Inhibitoren der Stearoyl-CoA delta9 Desaturase (SCD1) wie sie z.B. in WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501 124, WO2007056846, WO2007071023, WO2007130075, WO2007134457, WO2007136746, WO2007143597, 10 WO2007143823, WO2007143824, WO2008003753, WO2008017161, WO2008024390, WO2008029266, WO2008036715, WO2008043087, WO2008044767, WO2008046226, WO2008056687, WO2008062276, WO2008064474, WO2008074824, WO2008074832, WO2008074833, WO2008074834, WO2008074835, WO2008089580, WO2008096746, WO2008104524, WO20081 16898, US2008249100, WO2008120744, WO2008120759, 15 WO2008123469, WO2008127349, WO2008128335, WO2008135141, WO2008139845, WO2008141455, US20080255130, US2008255161, WO2008141455, WO2009010560, WO2009016216, WO2009012573, WO2009024287, JP2009019013, WO2009037542, WO2009056556, WO2009060053, WO2009060054, WO2009070533, WO2009073973, WO2009103739, WO20091 17659, WO20091 17676, US2009253693, US2009253738, 20 WO2009124259, WO2009126123, WO2009126527, WO2009129625, WO2009137201, WO2009150196, WO2009 156484, WO20 10006962, WO20 10007482 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fatty-Acid-Desaturase-1 (delta5 Desaturase) wie sie z.B. in WO2008089310 beschrieben sind;

25

Inhibitoren der Monoglycerid-Lipase (MGL) wie sie in WO2008 145842 beschrieben sind;

hypoglykämische/hypertriglyceridämische Indolinverbindungen wie sie in WO2008039087, WO2009051 119 beschrieben sind;

30

Inhibitoren des „Adipocyte fatty acid-binding protein aP2“ wie z.B. BMS-309403 oder solchen wie sie in WO2009028248 beschrieben sind;

Aktivatoren der Adiponectinsekretion, wie z.B. in WO2006082978, WO2008105533, WO2008136173 beschrieben;

Promotoren der Adiponectinproduktion, wie z.B. in WO2007125946, WO2008038712

5 beschrieben;

modifizierte Adiponectine wie z.B. in WO2008121009 beschrieben;

Oxyntomodulin oder Analoga davon (wie z.B. TKS-1225);

10 Oleoyl-Estron

oder Agonisten oder partiellen Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B.: KB-21 15 (Eprotirome), QRX-431 (Sobetirome) oder DITPA oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915,

15 WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913, WO2007039125, WO20071 10225, WO20071 10226, WO2007128492, WO2007132475, WO2007134864, WO2008001959, WO2008106213, JP2009155261 beschrieben

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors beta (TR-beta) wie z. B. MB-0781 1 oder

20 MB-07344, oder solchen wie in WO2008062469 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination von Eprotirome mit Ezetimibe verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Site-1 Protease (S1P), wie z.B. PF-429242, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des "Trace-Amine-Associated-Receptor-1" (TAAR1), wie

30 sie z.B. in US2008146523, WO2008092785 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des Growth-Factor-Receptor-Bound-Protein-2 (GRB2), wie z.B. in WO2008067270 beschrieben, verabreicht.

- 5 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem RNAi (siRNA) Therapeutikum, welches gegen PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) gerichtet ist, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor® oder Lovaza™ (Omega-3-Fettsäureester; hochkonzentrierte Ethylester der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Lycopin verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-141 17, AGI-1067 (Succinobucol), Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen oder solchen, wie sie in WO2009135918 beschrieben sind, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Vitamin, wie z. B. Vitamin B6 oder Vitamin B12 verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinide und Metformin (PrandiMet (TM)), Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 30 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator der löslichen Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase (sGC)) verabreicht wie sie z.B. in WO2009032249 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Carboanhydrase Typ 2 (Carbonic anhydrase type 2), wie z.B. solchen, wie in WO2007065948, WO2009050252 beschrieben, verabreicht.

- 5 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Topiramat oder einem Derivat davon, wie es in WO2008027557, US2009304789 beschrieben ist, verabreicht.

- 10 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Topiramat mit Phentermin (Qnexa™) verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-377131, verabreicht, welche die Produktion des Glukokortikoidrezeptors inhibiert.

- 15 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aldosteronsynthaseinhibitor und einem Antagonisten des Glucocorticoidrezeptors, einem Cortisolsynthaseinhibitor und/oder einem Antagonisten des Corticotropin-freisetzenden Faktors (corticotropin releasing factor), wie z.B. in EP1886695, WO20081 19744 beschrieben,
20 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des RUP3 Rezeptors, wie z. B. in WO2007035355, WO2008005576 beschrieben, verabreicht.

- 25 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator des Gens, welches für die Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Proteinkinase kodiert, wie z. B. Chloroquin, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Tau-Protein-Kinase-1 -Inhibitor (TPK1 Inhibitor), wie z. B. in WO20071 19463, WO2009035159, WO2009035162 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem „c-Jun N-terminal kinase" Inhibitor (JNK-Inhibitor), wie z. B. BI-78D3 oder solchen wie in WO2007125405, WO2008028860, WO20081 18626 beschrieben, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, wie z. B. Avosentan (SPP-301), verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der neutralen Endopeptidase (NEP Inhibitoren), wie z.B. in WO2009138122, WO2009135526 beschrieben sind, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukokortikoidrezeptors (GR), wie z.B. KB-3305 oder solchen Verbindungen wie sie z. B. in WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826, WO2007105766, WO2008120661, WO2009040288, WO2009058944, WO2009108525, WO20091 11214 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Varenicline Tartrate, ein partieller Agonist des alpha 4-beta 2 nikotinischen Acetylcholinrezeptors.

25

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des alpha 7-nikotinischen Acetylcholinrezeptors, wie sie z.B. in WO20090 18551, WO2009071519, WO2009071576, WO2009071577 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

30

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Enzyms SIRT1 und/oder SIRT3 (einer NAD⁺-abhängigen Proteindeacetylase); dieser Wirkstoff kann z.B. Resveratrol in geeigneten Formulierungen sein, oder solche Verbindungen wie sie in WO2007019416 (z.B. SRT-1720), WO2008073451, WO2008 156866, WO2008 156869,

WO2009026701, WO2009049018, WO2009058348, WO2009061453, WO2009134973, WO2009146358, WO2010003048 genannt sind.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff DM-71 (N-Acetyl-L-Cystein mit Bethanecho ¹⁾).

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit anti-hypercholesterolemisch wirkenden Verbindungen, wie sie z.B. in WO2004000803, WO2006000804, WO2004000805, WO2004087655, WO20051 13496, WO2007059871, WO2007107587, WO20071 11994, WO2008052658, WO2008106600, WO20081 13796, US2008280836, WO20091 13952, US2009312302 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren des SREBP (sterol regulatory element-binding protein), wie z.B. Fatostatin oder solchen wie sie z.B. in WO2008097835 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem cyclischen Peptidagonisten des VPAC2 Rezeptors, wie sie z.B. in WO2007101 146, WO2007133828 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des Endothelinrezeptors, wie sie z.B. in WO20071 12069 beschrieben sind, verabreicht.

25 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit AKP-020 (Bis(ethylmaltolato)oxovanadium-IV) verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit gewebe-selektiven Androgenrezeptor Modulatoren („tissue-selective androgen receptor modulators“; SARM), wie sie z.B. in WO2007099200, WO2007 137874 beschrieben sind, verabreicht.

30

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem AGE (advanced glycation endproduct) Inhibitor, wie sie z.B. in JP2008024673 beschrieben sind, verabreicht.

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

- Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Metreleptin
10 (rekombinantes Methionyl-Leptin) kombiniert mit Pramlintide.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff das Tetrapeptid ISF-402.

- 15 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 oder solche Derivate wie sie in WO2008034142 beschrieben sind.

- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.
20

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Geniposidinsäure (geniposidic acid; WO2007100104) oder Derivate davon (JP2008 106008).

- Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des Neuropeptids FF2
25 wie er z.B. in WO2009038012 beschrieben ist.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein nasal verabreichter Calciumkanalblocker wie z.B. Diltiazem oder solche, wie sie in US 7,138,107 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Natrium-Calcium-Ionen-Austausches wie z.B. solche, wie sie in WO2008028958, WO200808571 1 beschrieben sind.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker von Calciumkanälen wie z.B. des CaV3.2 oder CaV2.2 wie sie in WO2008033431, WO2008033447, WO2008033356, WO2008033460, WO2008033464, WO2008033465, WO2008033468, WO2008073461 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator eines Calciumkanals wie z.B. solche, wie sie in WO2008073934, WO2008073936, WO2009 107660 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Calciummetabolismus wie z.B. solche, wie sie in US2009124680 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker des „T-type calcium Channel“ wie sie z.B. in WO2008033431, WO20081 10008, US2008280900, WO2008141446, US2009270338, WO2009146540, US2009325979, WO2009146539 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des KCNQ-Kaliumkanal-2 bzw. -3 wie z.B. solche, wie sie in US2008027049, US2008027090 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des KCNN-Kaliumkanal-1, -2 bzw. -3 (Modulatoren des SKI-, SK2- und/oder SK3-Kanals) wie z.B. solche, wie sie in US2009036475 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor/Blocker des Kalium Kvl.3 Ionenkanals wie z.B. solchen, wie sie in WO2008040057, WO2008040058, WO2008046065, WO20090431 17 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Kaliumkanalmodulator wie z.B. solche, wie sie in WO2008 135447, WO2008 135448, WO2008 135591, WO2009099820 beschrieben sind.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein hyperpolarisationsaktivierter und durch zyklisches Nukleotid gesteuerter Kalium-Natrium-Kanal Inhibitor („hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) potassium-sodium Channel inhibitor“) wie z.B. solche, wie sie in US2009069296 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Natrium-Kalium-2-Chlorid (NKCC1) Co-Transporters wie z.B. solche, wie sie in WO2009130735 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor spannungsgeleiteten Natriumkanals (voltage-gated sodium Channel inhibitor) wie z.B. solche, wie sie in WO2009049180, WO2009049181 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des MCP-1 Rezeptors (monocyte chemoattractant protein- 1 (MCP-1)) wie z.B. solche, wie sie in WO2008014360, WO2008014381 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Somatostatmrezeptors (SSTR3) wie z.B. solche, wie sie in WO200901 1836 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Somatostatmrezeptors (SSTR5) wie z.B. solche, wie sie in WO20080 19967, US2008064697, US2008249101, WO2008000692, US2008293756, WO2008148710 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Somatostatmrezeptors (SSTR2) wie z.B. solche, wie sie in WO2008051272 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche in der Lage ist, die Menge des Retinol-bindenden Proteins 4 (RBP4) zu reduzieren, wie z.B. solche, wie sie in WO2009051244, WO2009145286 sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Erythropoietin-mimetisches Peptid, welches als Erythropoietin (EPO) Rezeptoragonist agiert. Solche Moleküle sind z.B. in WO2008042800 beschrieben.

5

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Anorektikum/eine hypoglykämische Verbindung wie z.B. solche, wie sie in WO2008035305, WO2008035306, WO2008035686 beschrieben sind.

- 10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Induktor der Liponsäuresynthetase wie z.B. solche, wie sie in WO2008036966, WO2008036967 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Stimulator der endothelialen Nitric-Oxid-Synthase (eNOS) wie z.B. solche, wie sie in WO2008058641, WO2008074413

15 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Kohlenhydrat- und/oder Lipidstoffwechsels wie z.B. solche, wie sie in WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026 beschrieben sind.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Angiotensin II Rezeptorantagonist wie z.B. solche, wie sie in WO2008062905, WO2008067378, WO2008062905 beschrieben sind.

- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des Sphingosin-1-Phosphatrezeptors (S1P) wie z.B. solche, wie sie in WO2008064315, WO2008074820, WO2008074821, WO2008135522, WO2009019167, WO2009043013, WO2009080663, WO2009085847, WO2009151529, WO2009151621, WO2009151626, WO2009154737 beschrieben sind.

30

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Mittel, welches die Magenentleerung retardiert wie z.B. 4-Hydroxyisoleucin (WO2008044770).

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Tryptophan-5-Hydroxylase-Inhibitor-1 (TPH1 Inhibitor), welcher die gastrointestinale Motilität moduliert wie z.B. in WO20090 14972 beschrieben.

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Muskel-relaxierende Substanz wie sie z.B. in WO2008090200 beschrieben ist.

10

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Monoaminoxidase B (MAO-B) wie z.B. solche, wie sie in WO2008092091, WO2009066152 beschrieben sind.

15

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Monoaminoxidase A (MAO-A) wie z.B. solche, wie sie in WO2009030968 beschrieben sind.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Bindung von Cholesterol und/oder Triglyceriden an das SCP-2 Protein (sterol carrier protein-2) wie z.B. solche, wie sie in US2008 194658 beschrieben sind.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche an die β -Untereinheit des trimeren GTP-bindenden Proteins bindet, z.B. solchen wie sie in WO2008 126920 beschrieben sind.

25

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Harnsäureanionenaustauschers-1 (urate-anion-exchanger-inhibitor-1), wie sie z.B. in WO2009070740 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des ATP-Transporters, wie z.B. in WO2009 108657 beschrieben.

30

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Lisofylline, welcher Autoimmunschäden an insulinproduzierenden Zellen verhindert.

Bei einer noch anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Extrakt aus *Bidens pilosa* mit dem Inhaltsstoff Cytopiloin wie in EP 1955701 beschrieben.

- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Glucosylceramid-Synthase wie z.B. in WO2008 150486 beschrieben.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Glycosidaseinhibitor wie z.B. in WO20091 17829, WO2009 155753 beschrieben.

10

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhaltsstoff der Pflanze *Hoodia Gordonii* wie er in US2009042813, EP2044852 beschrieben ist.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Antidiabetikum wie z.B. D-Tagatose.

15

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Zinkkomplex von Curcumin wie er in WO2009079902 beschrieben ist.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des „cAMP response element binding protein“ (CREB) wie er in WO2009143391 beschrieben ist.

20

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Antagonist des Bradykinin B1 Rezeptors wie er in WO2009 124746 beschrieben ist.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, die in der Lage ist, die diabetische periphere Neuropathie (DPN) zu modulieren. Solche Modulatoren sind z.B. FK-1706 oder SB-509 oder solche wie sie in WO1989005304, WO2009092129, WO20 10002956 beschrieben sind.

30

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, die in der Lage ist, die diabetische Nephropathie zu modulieren. Solche Verbindungen sind z.B. in WO2009089545, WO2009153261 beschrieben.

- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor (z.B. ein Anti-CD38 Antikörper) von CD38 wie in US2009 196825 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des humanen Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 4 (human fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4))
10 wie z.B. in WO2009046141 beschrieben.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff eine die Betazelle schützende Verbindung wie z.B. 14-alpha-Lipoly-l-andrographolide (AL-1).

- 15 Bei einer noch anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff das INGAP Peptid (islet neogenesis associated protein), ein Peptid, welches die Insulinproduktion in Patienten mit Diabetes Mellitus wieder herstellt.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des CFTR
20 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) wie er z.B. in US2009246137, US2009264433, US2009264441, US2009264471, US2009264481, US2009264486, WO2010019239 beschrieben ist.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche
25 die Insulinfreisetzung stimuliert/moduliert, wie z.B. solche wie sie in WO2009109258, WO2009 132739, US2009281057, WO2009157418 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Extrakt aus *Hippophae rhamnoides*, wie er z.B. in WO2009 125071 beschrieben ist.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein aus *Huanglian* und *Ku Ding Cha*, wie er z.B. in WO2009133458 beschrieben ist.

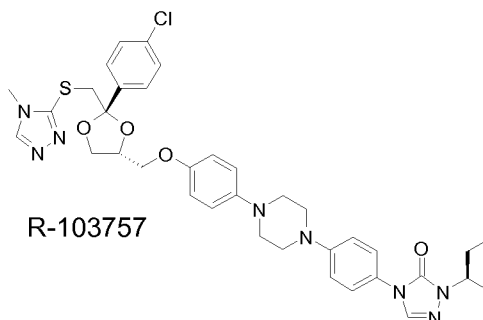
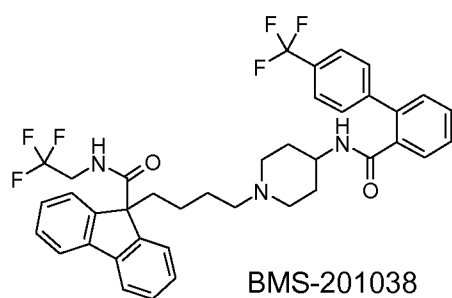
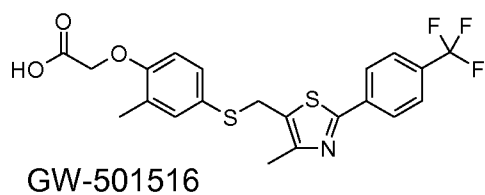
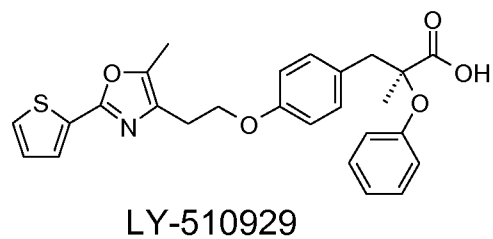
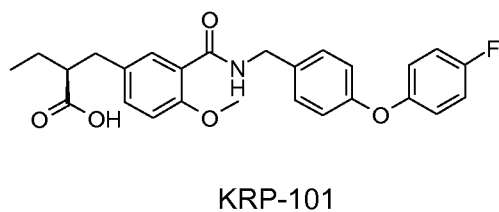
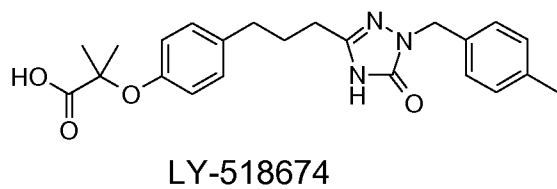
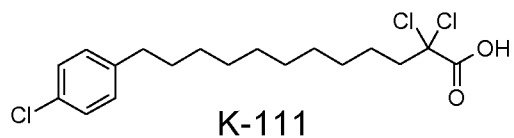
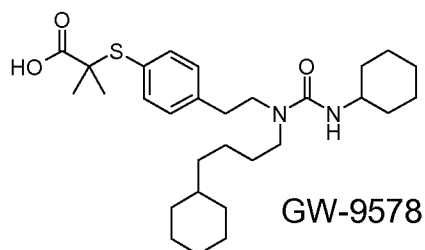
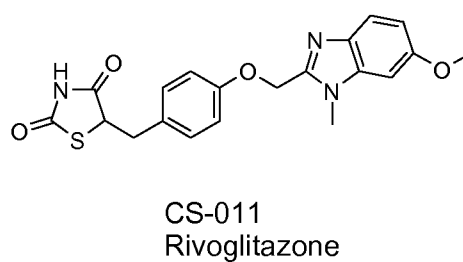
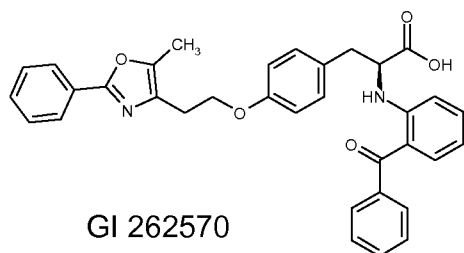
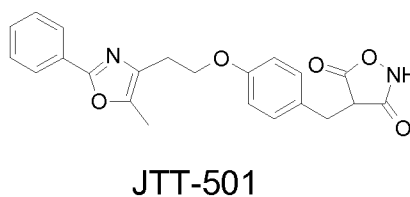
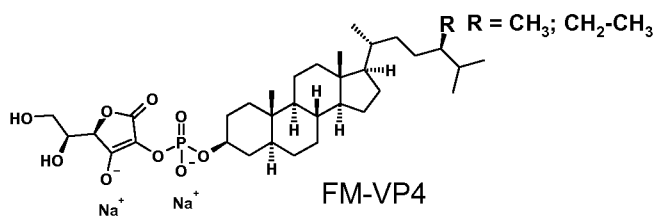
Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Wurzelextrakt aus *Cipadessa baccifera*, wie er in US2009238900 beschrieben ist.

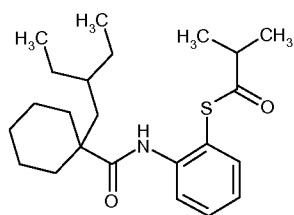
- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung sind die weiteren Wirkstoffe Borapetoside A und/oder Borapetoside C, welche aus der Pflanze SDH-V, einer Species von *Tinospora crispa*, isoliert werden können, wie sie z.B. in US2010016213 beschrieben sind.

10

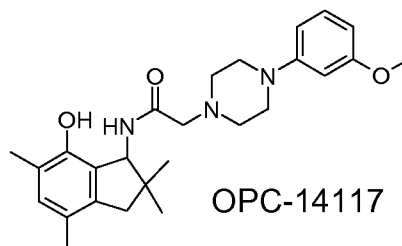
- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN
- 15 THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.)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

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

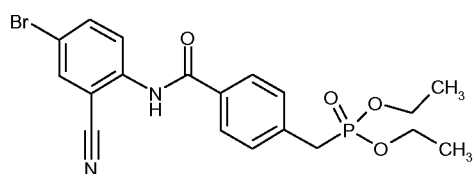




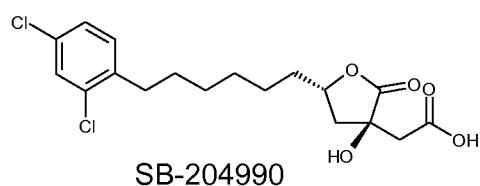
JTT-705



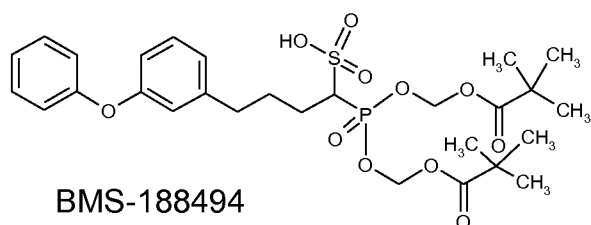
OPC-14117



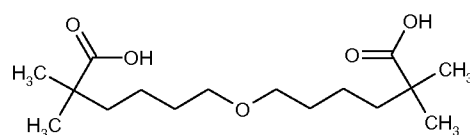
NO-1886



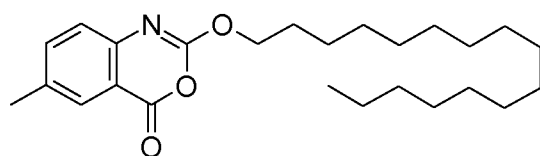
SB-204990



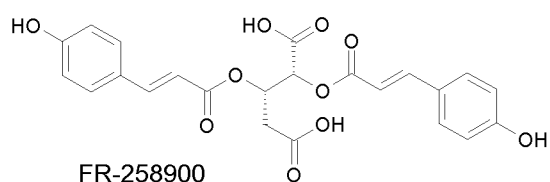
BMS-188494



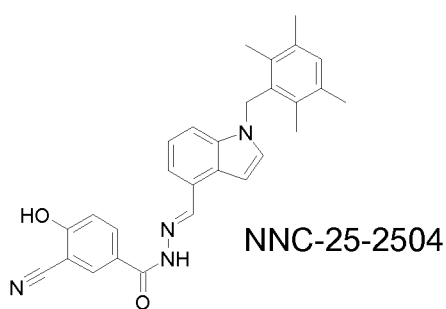
CI-1027



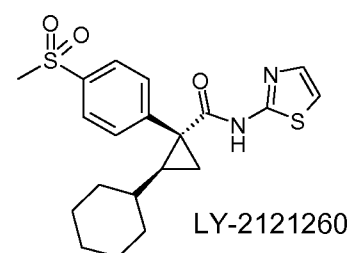
ATL-962



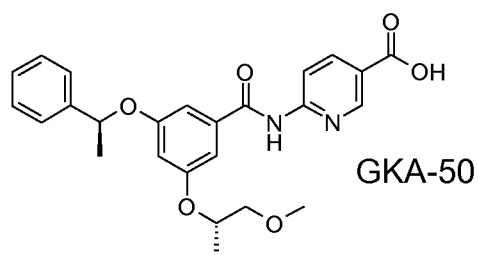
FR-258900



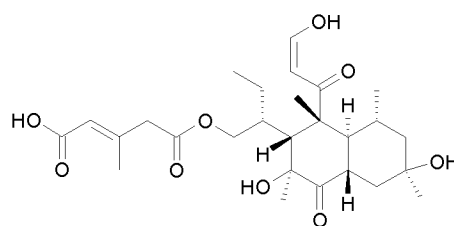
NNC-25-2504



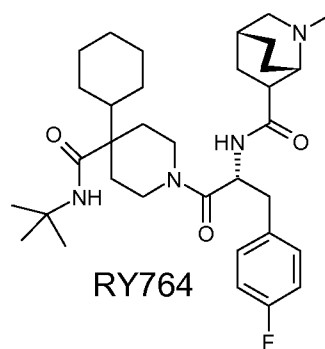
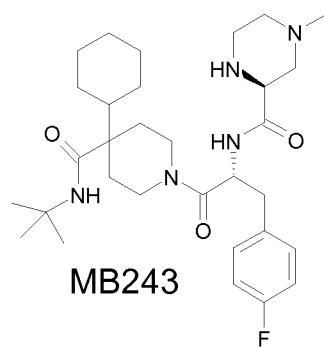
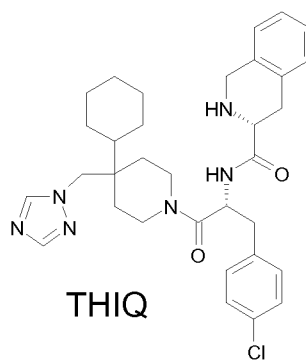
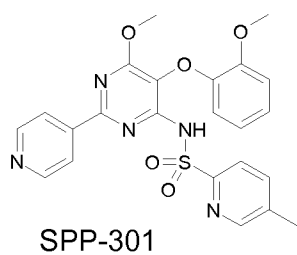
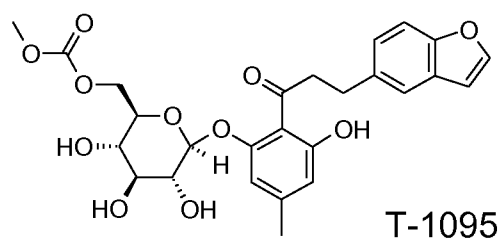
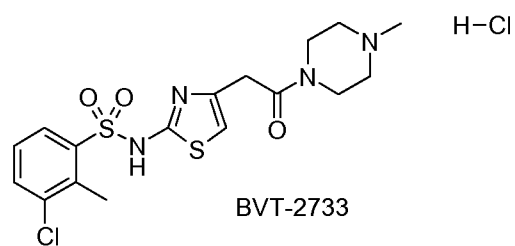
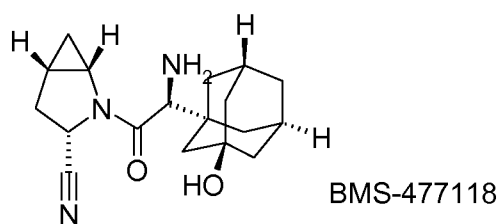
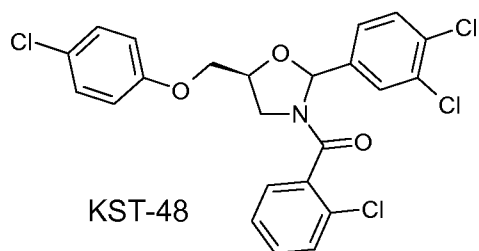
LY-2121260

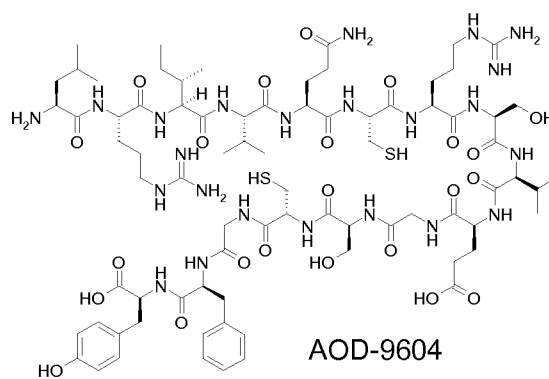
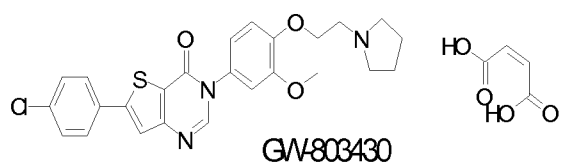
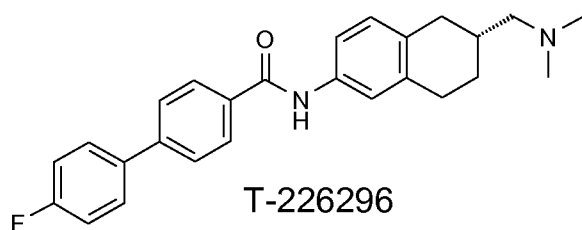
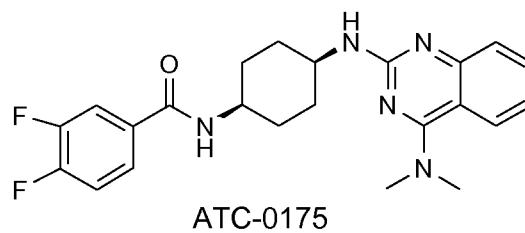
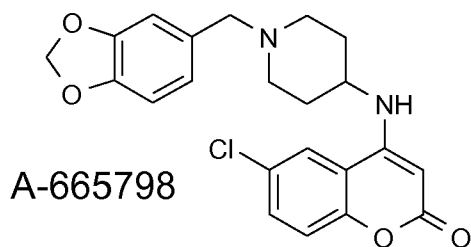
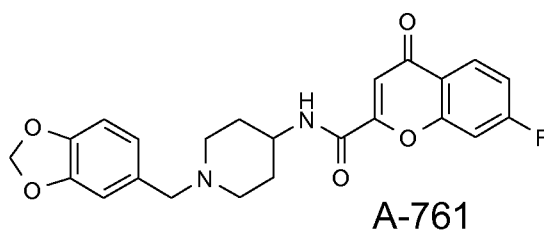
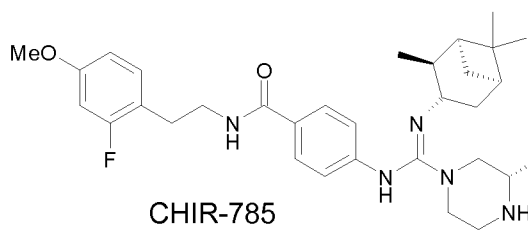


GKA-50



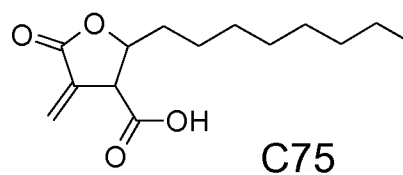
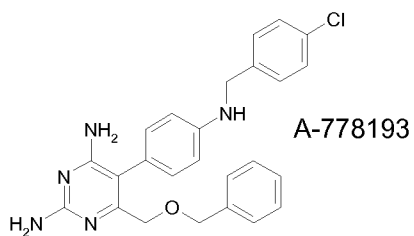
FR-225654

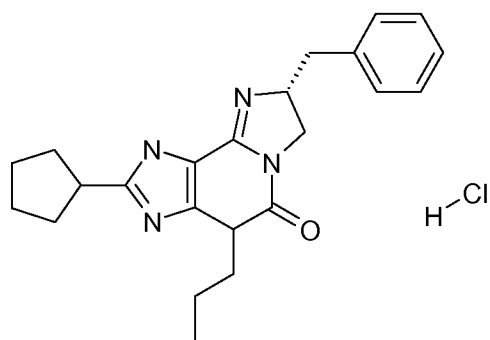
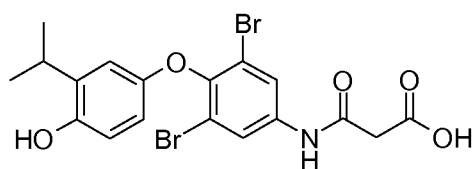
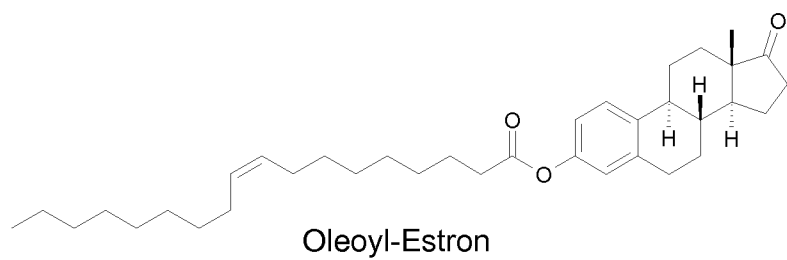




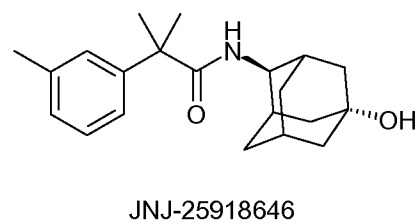
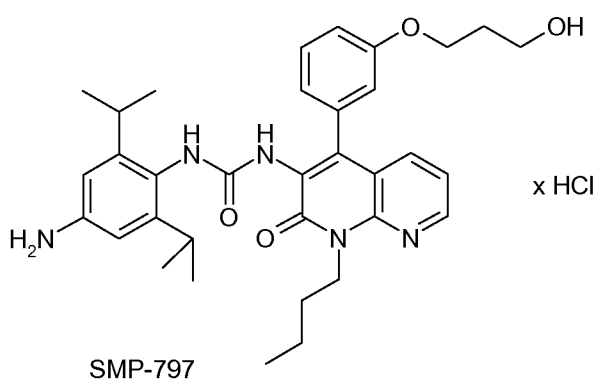
5

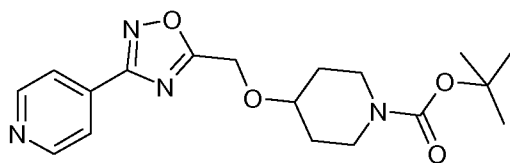
Taspoglutide



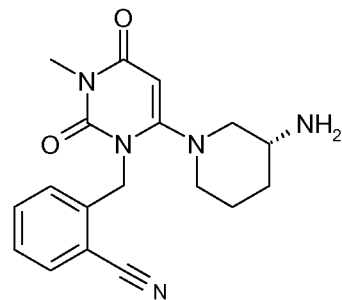


5

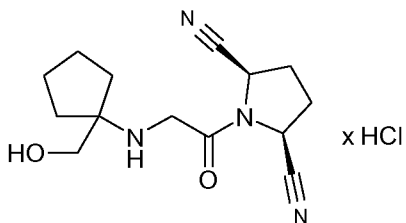




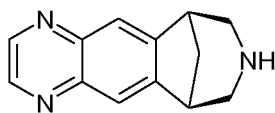
PSN-632408



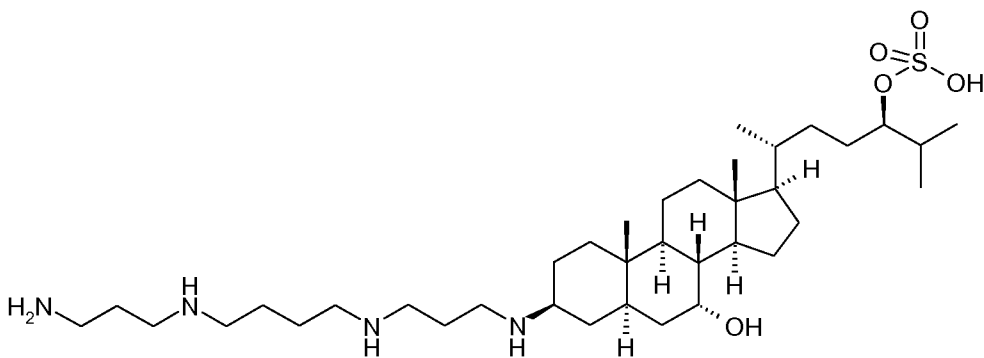
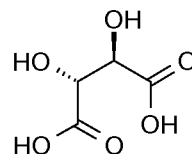
SYR-322



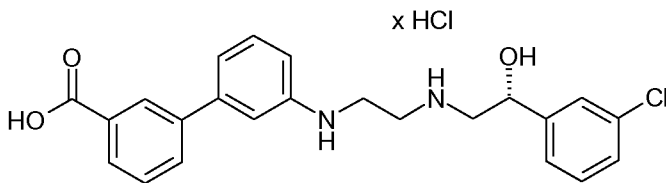
DP-893



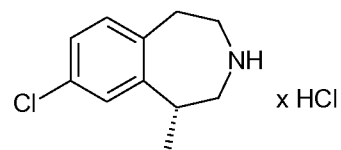
Varenicline Tartrat



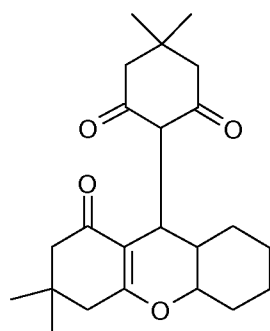
Trodusquemine



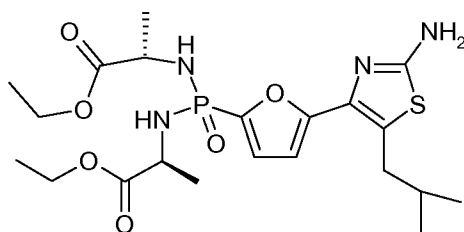
Solabegron



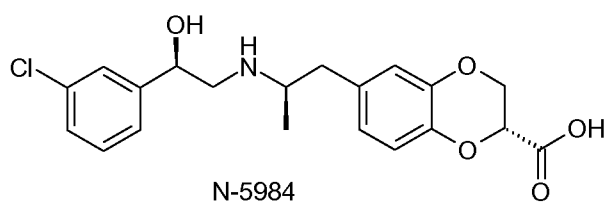
Lorcaserin Hydrochlorid



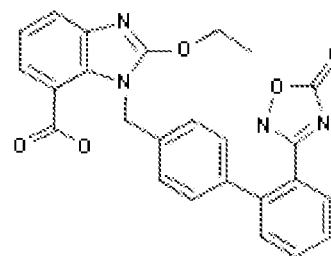
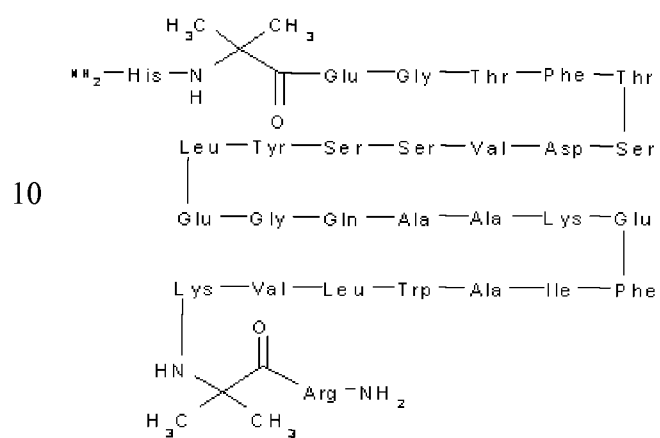
L-152804

MB-06322
CS-917

5

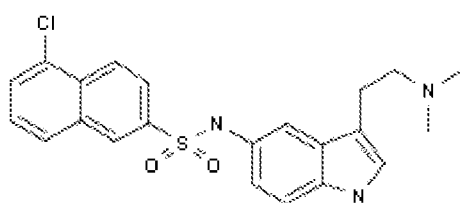


N-5984



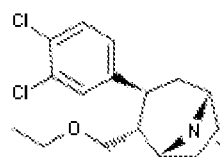
20

BIM-51077



E-6837

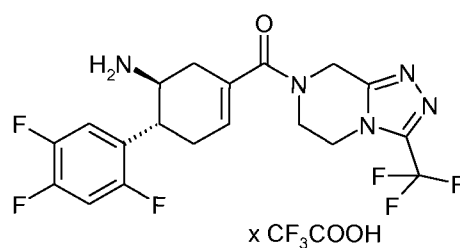
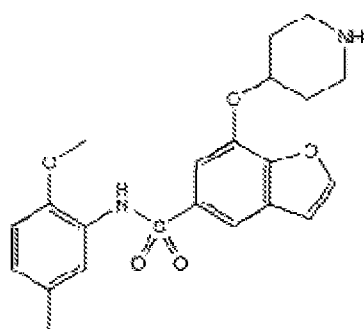
TAK-536



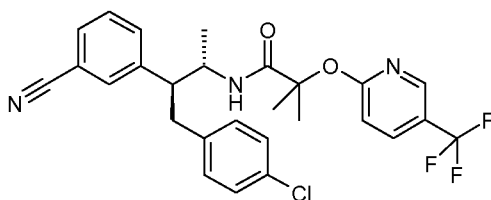
Tesofensine

25

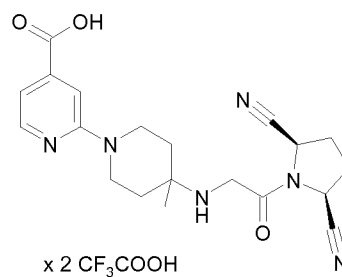
BVT-74316



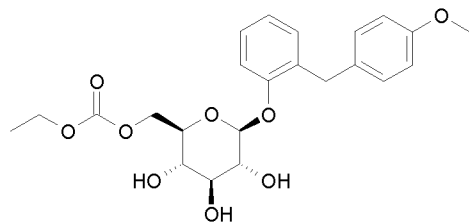
ABT-341



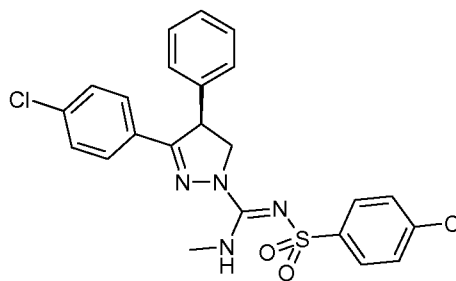
MK-0364



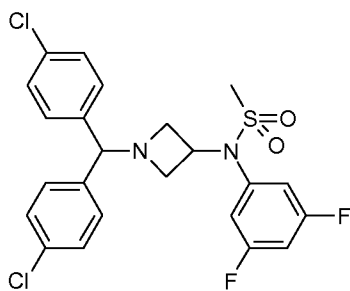
ABT-279



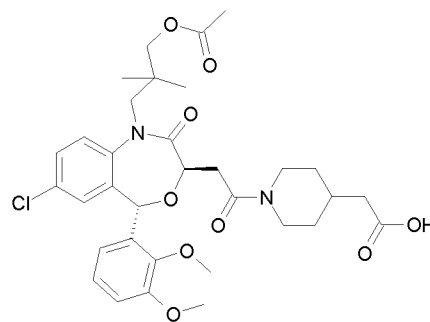
Sergliflozin



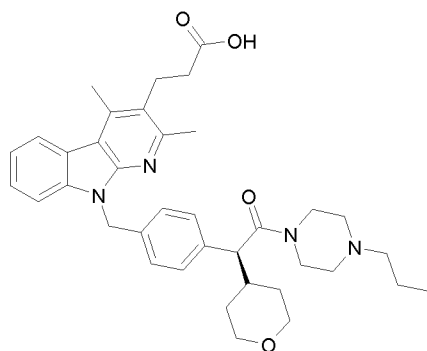
SLV-319



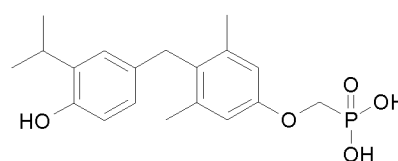
AVE 1625 (proposed INN: drinabant)



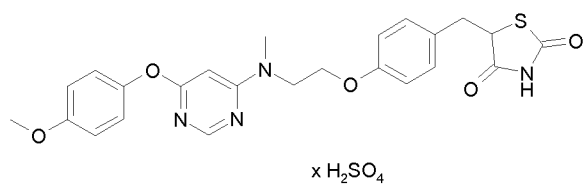
TAK-475 (Lapaquistat Acetat)



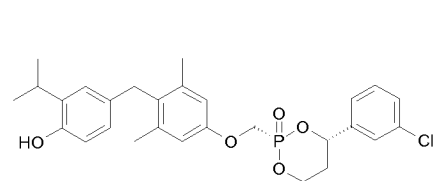
AS-1552133



MB-07344

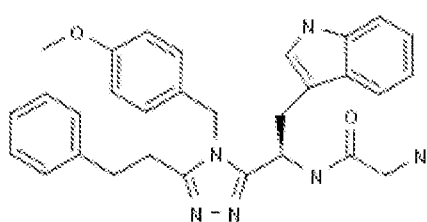


CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat)

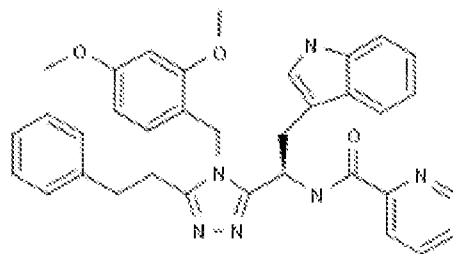


MB-07811

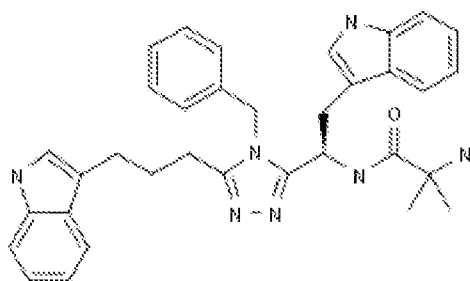
5



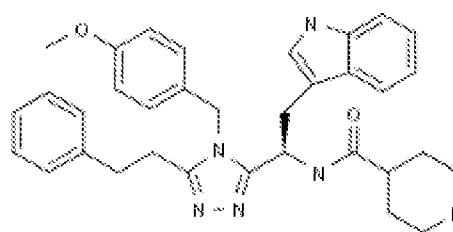
JMV-2959



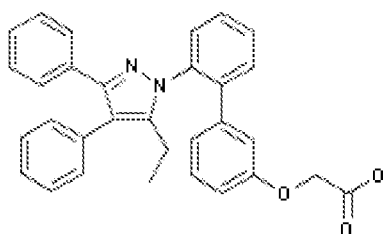
JMV-3002



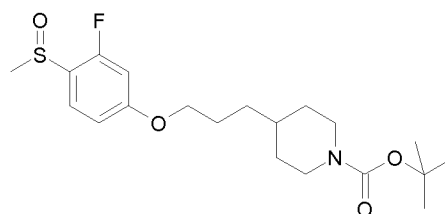
JMV-2810



JMV-2951

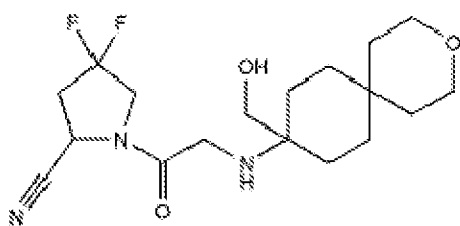


BMS-309403

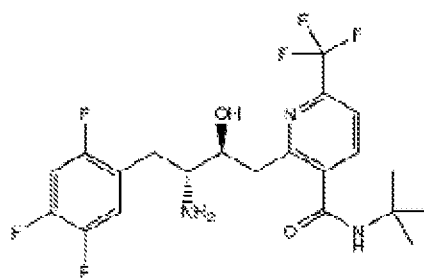


PSN-119-1

10

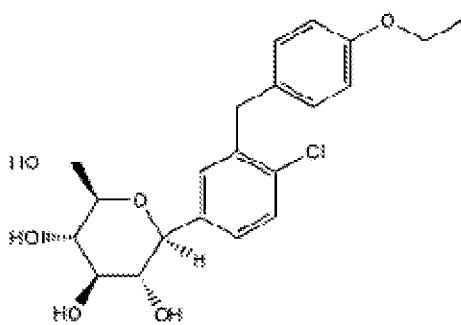


S-40755

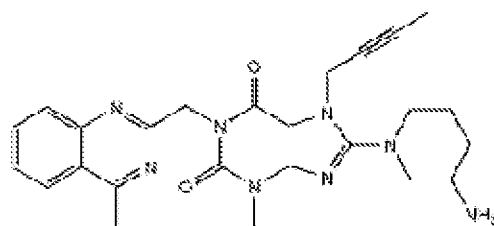


LY-2463665

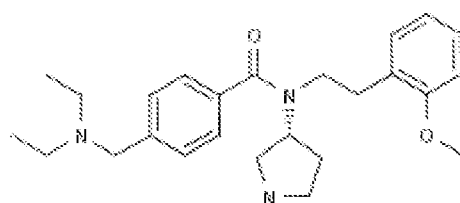
5



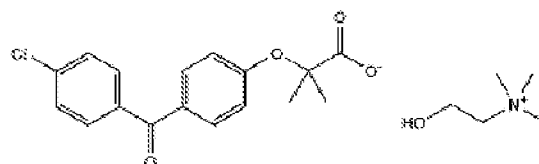
Dapagliflozin, BMS-512148



BI-1356

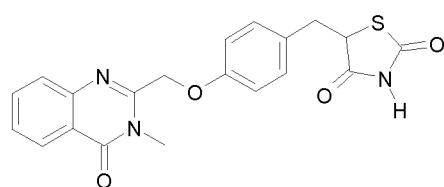


PF-429242

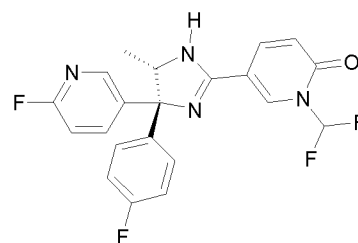


SLV-348

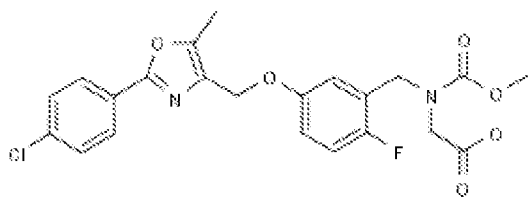
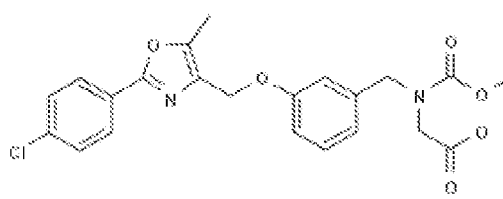
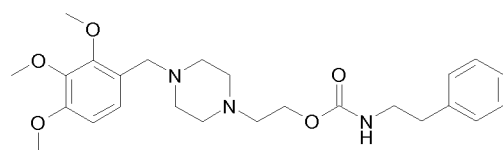
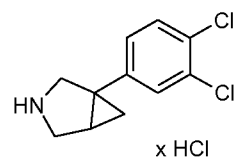
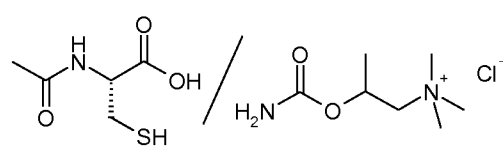
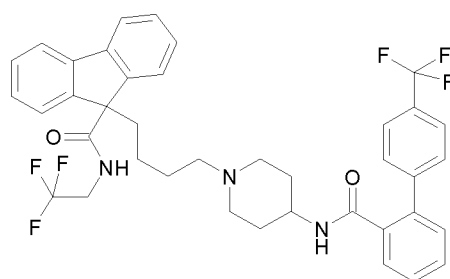
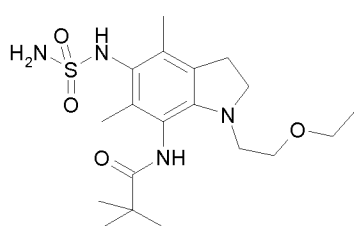
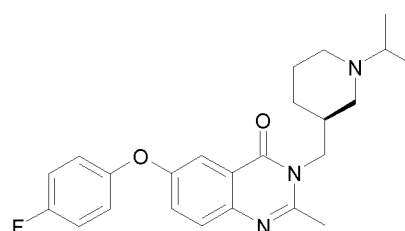
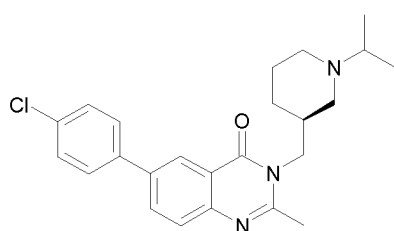
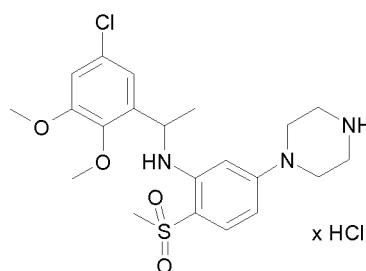
10

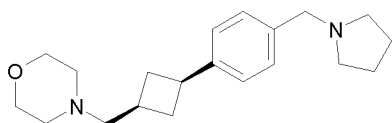


Balaglitazon

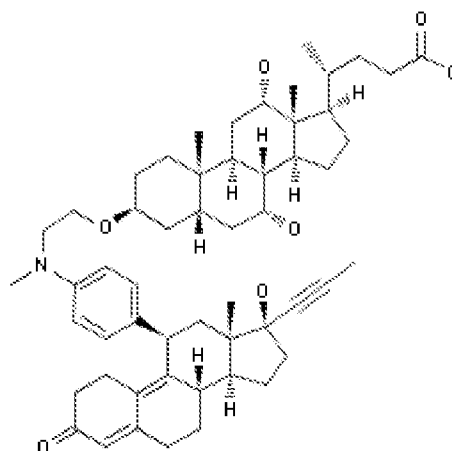


"NPY-5-BY"

**BMS-711939****BMS-687453****ST-3473****DOV-21947****DM-71****AEGR-733****KY-382****YIL-781****YIL-870****PRX-07034**

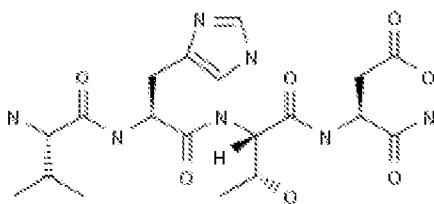


PF-00389027

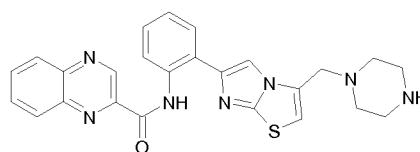


KB-3305

5

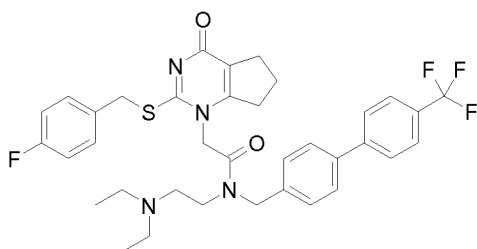


ISF-402

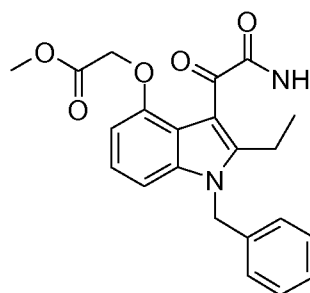


SRT-1720

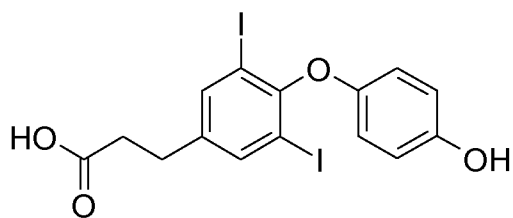
10



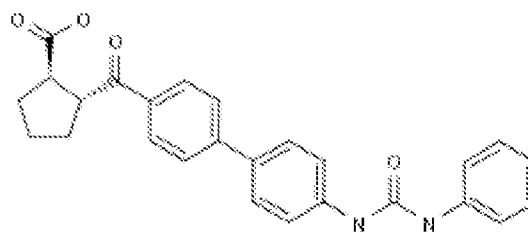
darapladib



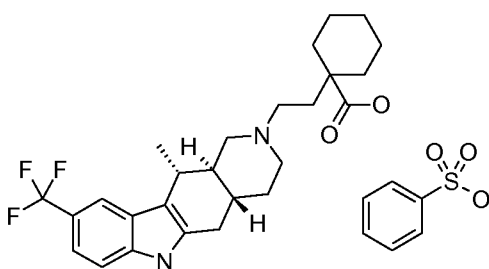
A-002



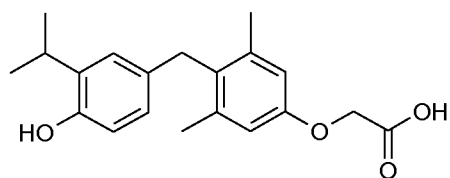
DITPA



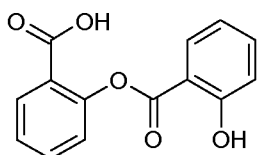
DGAT-1 Inhibitor aus WO2007137103



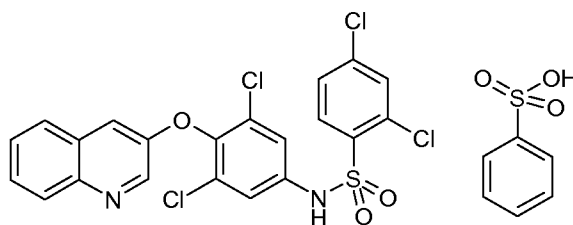
AMG-071



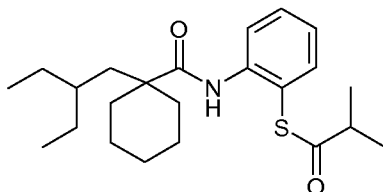
sobetirome



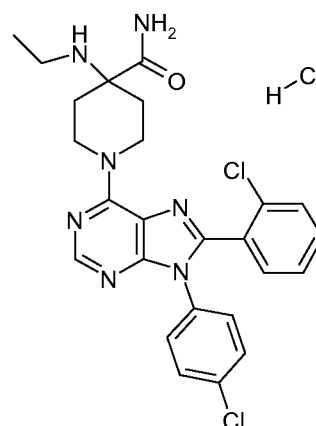
salsalate



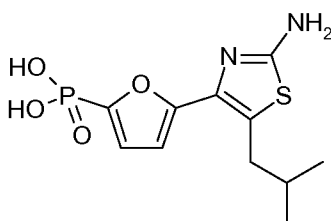
INT-131



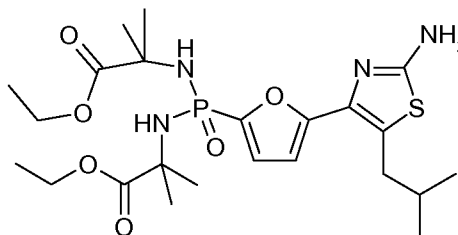
dalcetrapib



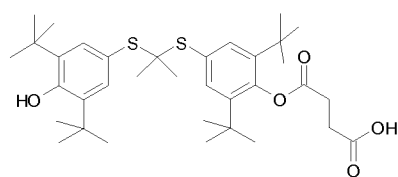
otenabant



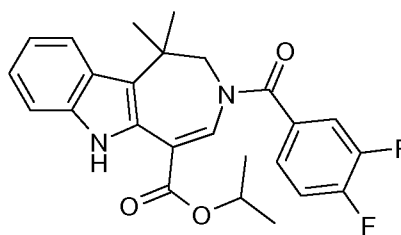
MB-07229



MB-07803

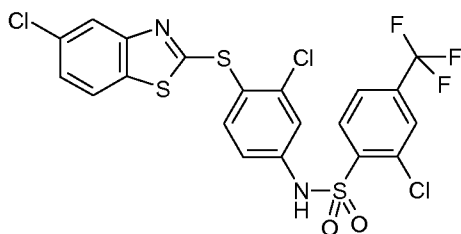


Succinobucol

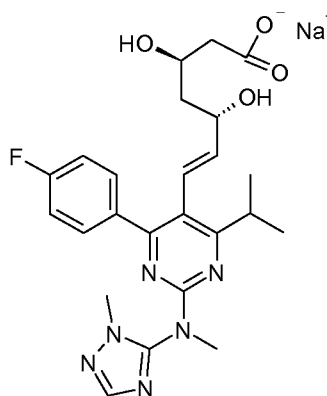


WAY-362450

5

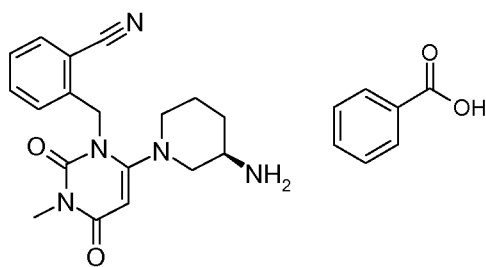


T-2384

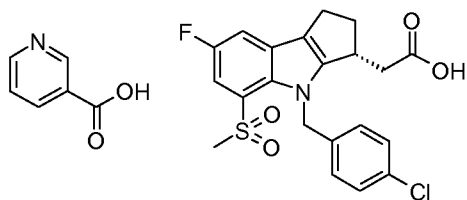


BMS-644950

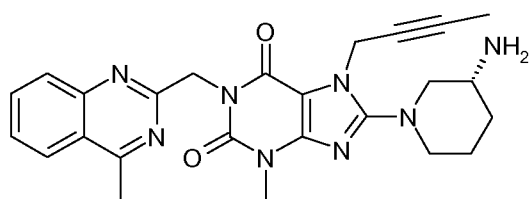
10



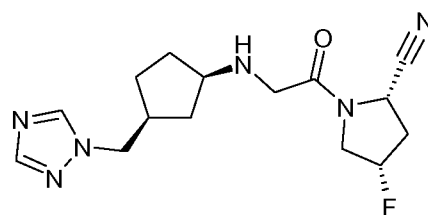
alogliptin benzoate



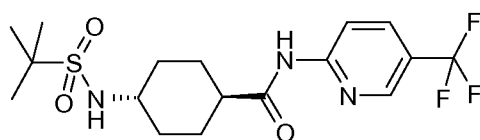
Nicotinsäure / Laropiprant



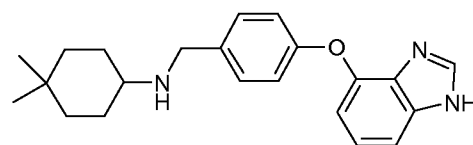
linagliptin



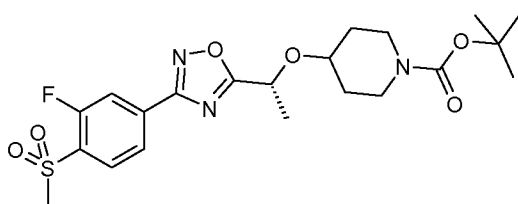
melogliptin



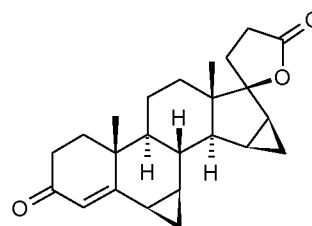
velneperit



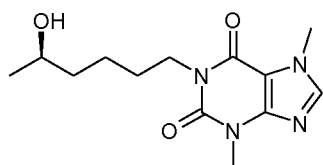
GSK-982



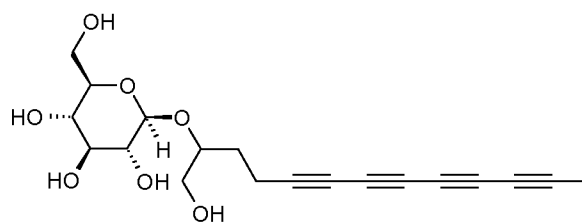
PSN-119-2



drospirenone



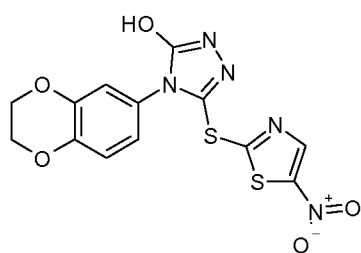
lisofylline



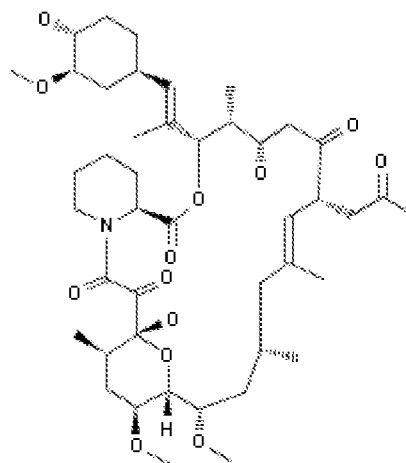
cytopiloin

5

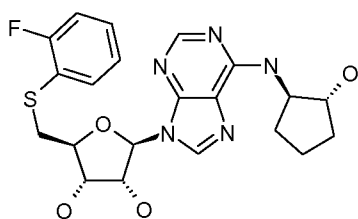
10



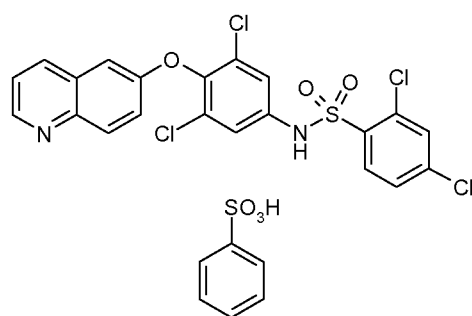
BI-78D3



FK-1706

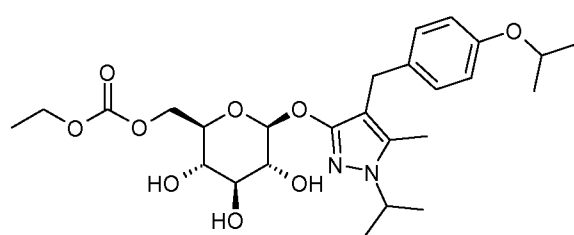


CVT-3619

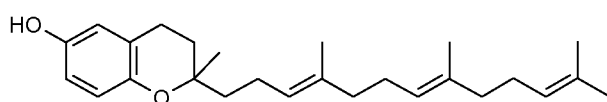


INT-131

5

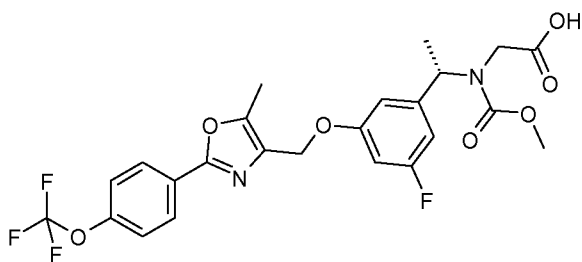


remogliflozin

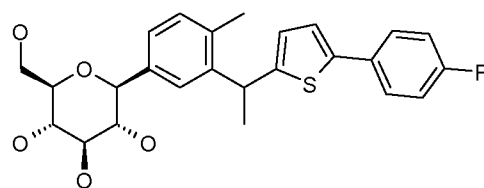


Tocotrienol

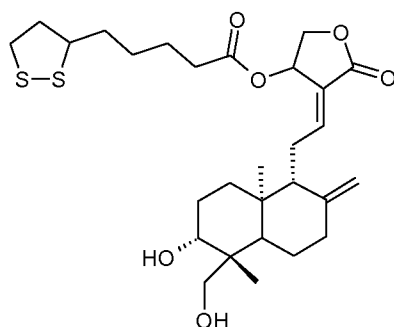
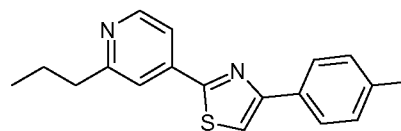
10



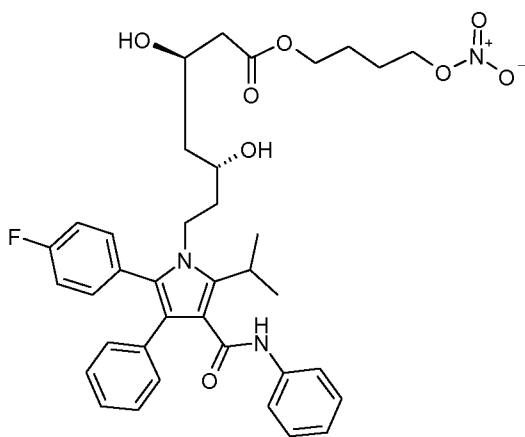
BMS-759509



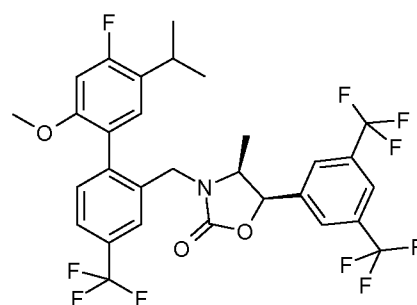
canagliflozin

5 14- α -Lipoyl-andrographolide (AL-1)

Fatostatin

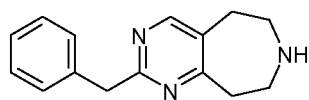


NCX-6560



anacetrapib

10



PF-3246799

Weiterhin sind folgende Wirkstoffe für Kombinationspräparate geeignet:

Alle Antiepileptika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 15 genannt sind;

alle Antihypertonika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 17 genannt sind;

alle Hypotonika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 19 genannt sind;

5 alle Antikoagulantia, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 20 genannt sind;

alle Arteriosklerosemittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 25 genannt sind;

alle Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 27 genannt sind;

10 alle Diuretika und Durchblutungsfördernde Mittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 36 und 37 genannt sind;

alle Entwöhnungsmittel/Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 39 genannt sind;

alle Koronarmittel und Magen-Darm-Mittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 55 und 60 genannt sind;

15 alle Migränemittel, Neuropathiepräparate und Parkinsonmittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 61, 66 und 70 genannt sind.

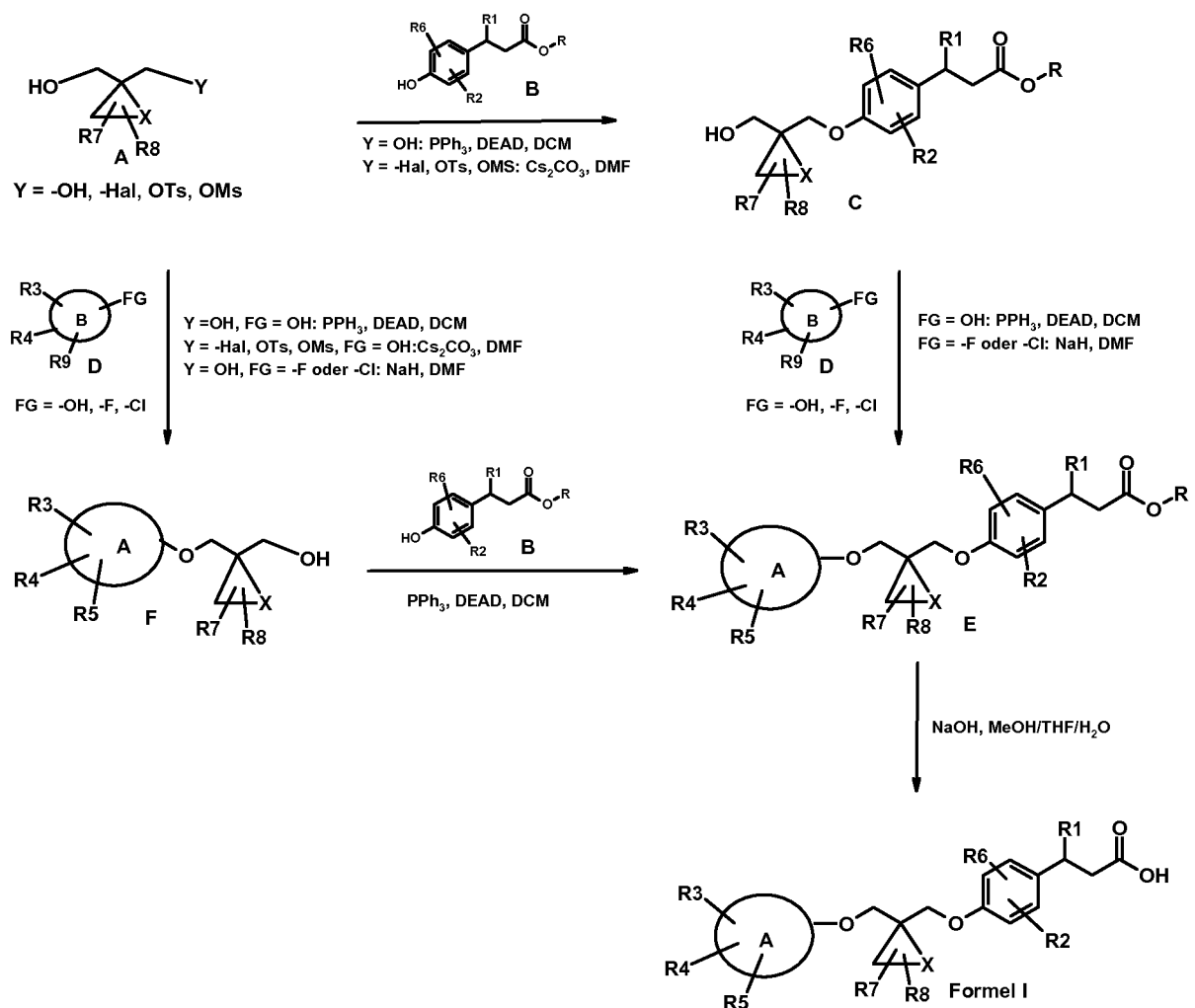
20 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen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

Allgemeines Herstellungsverfahren

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entsprechend des folgenden Reaktionsschemas hergestellt werden:

5

Verfahren A:



- 10 Eine Spiroverbindung der allgemeinen Formel A, worin X, R7 und R8 die oben beschriebene Bedeutungen haben, wird mit einem Phenol der allgemeinen Formel B, worin R1, R2 und R6 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und R eine Alkylgruppe wie Methyl oder Ethyl bedeutet, für den Fall, dass Y eine Hydroxylgruppe ist unter Mitsunobu Bedingungen, in Gegenwart von zum Beispiel Triphenylphosphin und Diethyldiazodicarboxylate in einem

aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dichlormethan zum spirocyclischen substituierten 1,3-Propandioxiderivat der allgemeinen Formel C umgesetzt. Für den Fall, dass Y ein Halogenid wie zum Beispiel Bromid oder eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Mesylat oder Tosylat bedeutet, findet die Umsetzung zur Verbindung der allgemeinen Formel C in einem

5 polar aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Cäsiumcarbonat statt. Die Verbindung der allgemeinen Formel C wird entweder unter Mitsunobu Bedingungen, in Gegenwart von zum Beispiel Triphenylphosphin und Diethyldiazodicarboxylate in einem aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dichlormethan, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin B, R3, R4 und R5 die

10 oben beschriebenen Bedeutungen haben und FG eine Hydroxylgruppe bedeutet, oder unter den Bedingungen einer aromatischen nucleophilen Substitution, in einem polar aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Natriumhydrid, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin B, R3, R4 und R5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und FG ein Fluor- oder Chloratom bedeutet, zum

15 spirocyclische substituierten 1,3-Propandioxiderivat der allgemeinen Formel E umgesetzt. Das spirocyclisch substituierten 1,3-Propandioxiderivat der allgemeinen Formel E kann man alternativ auch erhalten, indem man zuerst die Spiroverbindung der allgemeinen Formel A, worin X, R7 und R8 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, entweder unter Mitsunobu Bedingungen für den Fall, dass Y eine Hydroxylgruppe bedeutet, in Gegenwart von zum

20 Beispiel Triphenylphosphin und Diethyldiazodicarboxylate in einem aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dichlormethan, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin B, R3, R4 und R5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und FG eine Hydroxylgruppe bedeutet, oder unter den Bedingungen einer aromatischen nucleophilen Substitution, für den Fall, dass Y eine Hydroxylgruppe bedeutet, in einem polar aprotischen Lösungsmittel wie zum

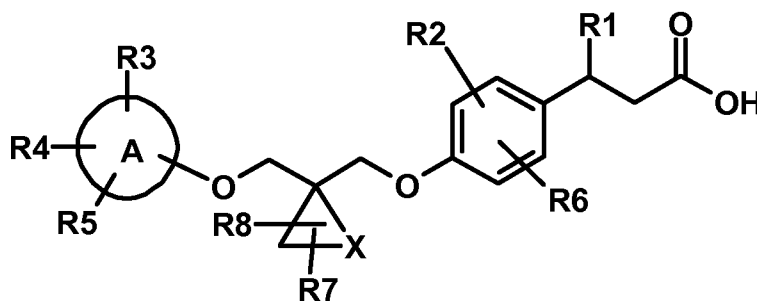
25 Beispiel Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Natriumhydrid, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel D, worin B, R3, R4 und R5 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und FG ein Fluor- oder Chloratom bedeutet, zum spirocyclische substituierten 1,3-Propandioxiderivat der allgemeinen Formel F umsetzt. Für den Fall, dass Y ein Halogenid wie zum Beispiel Bromid oder eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Mesylat

30 oder Tosylat und FG eine Hydroxylgruppe bedeutet, findet die Umsetzung zur Verbindung der allgemeinen Formel F in einem polar aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Cäsiumcarbonat statt. Die

- Verbindung der allgemeinen Formel F wird dann unter Mitsunobu Bedingungen, in Gegenwart von zum Beispiel Triphenylphosphin und Diethyldiazodicarboxylate in einem aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dichlormethan, mit einem Phenol der allgemeinen Formel B, worin R1, R2 und R6 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und R eine Alkylgruppe wie Methyl oder Ethyl bedeutet, zum spirocyclischen substituierten 1,3-Propandioxiderivat der allgemeinen Formel E umgesetzt. Unter Einwirkung einer Base wie zum Beispiel Natriumhydroxid in einem Lösungsmittelgemisch wie zum Beispiel Methanol, Tetrahydrofuran und Wasser wird der Ester der allgemeinen Formel E gespalten und man erhält die freie Carbonsäure der allgemeinen Formel I.
- 10 Nach diesem Verfahren wurden die Beispiele 1 - 37 hergestellt.

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

- 15 Tabelle 1:



I

Bsp.	R1	R2	R6	R3	R4	R5	R7	R8	X	A
1	-C≡C-CH ₃	H	H	3-C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
2	-C≡C-CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
3	-C≡C-CH ₃	H	H	3-Cl	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
4	-C≡C-CH ₃	H	H	4-CF ₃	2-Cl	H	H	H	-OCH ₂ -	Phenyl
5	-C≡C-CH ₃	H	H	3-C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	Phenyl

6	-C≡C-CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	Phenyl
7	-C≡C-CH ₃	H	H	3-CH ₃	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	Phenyl
8	-C≡C-CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ -	Phenyl
9	-C≡C-CH ₃	H	H	3-CF ₃	5-CF ₃	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
10	-C≡C-CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
11	-C≡C-CH ₃	H	H	3-CH ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
12	-C≡C-CH ₃	H	H	3-Cl	4-CN	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
13	-C≡C-CH ₃	H	H	6-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	3-Pyridyl
14	-C≡C-CH ₃	H	H	5-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
15	-C≡C-CH ₃	H	H	2-Cl	4-CF ₃	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
16	-OCH ₃	H	H	5-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
17	-OCH ₃	H	H	6-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	3-Pyridyl
18	-C≡C-CH ₃	H	H	2-CH ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
19	-C≡C-CH ₃	H	H	4-F	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
20	-C≡C-CH ₃	H	H	3-F	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
21	-C≡C-CH ₃	H	H	2-F	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
22	-C≡C-CH ₃	H	H	3-Cl	4-F	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
23	-C≡C-CH ₃	H	H	2-CH ₃	4-F	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
24	-C≡C-CH ₃	H	H	3-CH ₃	4-F	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
25	-C≡C-CH ₃	H	H	2-Cl	4-F	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
26	-C≡C-CH ₃	H	H	3-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
27	-C≡C-CH ₃	H	H	H	H	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
28	-OCH ₃	H	H	3-Cl	5-Cl	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
29	-OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl

30	-OCH ₃	H	H	4-F	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
31	-OCH ₃	H	H	3-F	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
32	-C≡C-CH ₃	H	H	3-Cl	5-Cl	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
33	-C≡C-CH ₃	H	H	6-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
34	-C≡C-CH ₃	H	H	5-F	H	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
35	-C≡C-CH ₃	H	H	2-CF ₃	H	H	H	H	-CH ₂ -	Phenyl
36	-C≡C-CH ₃	H	H	3-Cl	5-CF ₃	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl
37	-C≡C-CH ₃	H	H	6-F	H	H	H	H	-CH ₂ -	2-Pyridyl

Die Verbindungen wurden durch LC/MS wie folgt näher charakterisiert:

LC/MS Methoden

5 Methode 1:

Säule: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1,7 µm

Lösungsmittel: H₂O+0.1% FA:AcN+0.08% FA

Gradient: 95:5 (0min) to 5:95 (1.1 min) to 5:95 (1.7 min) to 95:5 (1.8 min) to 95:5 (2 min)

Flow, Temperature : 0.9 ml/min 55°C

Methode 2:

Säule: Waters XBridge C18 4.6*50 mm; 2,5 µm

Lösungsmittel: H₂O+0.1% FA:AcN+0.1% FA

Gradient: 97:3 (0 min) to 40:60 (3.5 min) to 2:98 (4 min) to 2:98 (5 min) to 97:3 (5.2 min) to 97:3 (6.5 min)

Flow, Temperature : 1,3 ml/min 45°C

Methode 3:

Säule: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1.7 µm
Lösungsmittel: H₂O+0.05% FA:AcN+0.035% FA
Gradient: 95:5 (0 min) to 5:95 (1.1 min) to 5:95 (1.7 min) to 95:5 (1.9 min) to 95:5 (2 min)
Flow, Temperature: 0.9 ml/min 55°C

Methode 4:

Säule: Waters UPLC BEH C18 2,1*50 mm; 1.7 µm
Lösungsmittel: H₂O+0.05% FA:AcN+0.035% FA
Gradient: 95:5 (0 min) to 5:95 (1.1 min) to 5:95 (1.7 min) to 95:5 (1.8 min) to 95:5 (2 min)
Flow, Temperature: 0.9 ml/min 55°C

Tabelle 3:

Bsp.	MW [g/mol]	LCMS Methode	Retenti- onzeit [Min]	Ioni-sierung	Gemes- sene Masse [m/e]	Gemes- senes Ion	Formel
1	420,55	1	ES-	419.55	[M-H]-	1,4	C27H32O4
2	432,44	1	ES-	431.37	[M-H]-	1,38	C24H23F3O4
3	398,89	1	ES-	397.38	[M-H]-	1,4	C23H23ClO4
4	482,88	1	ES-	481.32	[M-H]-	1,35	C24H22ClF3O5
5	434,58	1	ES-	433.42	[M-H]-	1,5	C28H34O4
6	446,46	1	ES-	445.32	[M-H]-	1,45	C25H25F3O4
7	392,49	1	ES+	393.15	[M+H]+	1,44	C25H28O4
8	378,47	1	ES-	377.31	[M-H]-	1,41	C24H26O4
9	500,43	1	ES+	499.4	[M-H]-	1,43	C25H22F6O4
10	364,44	1	ES-	363.25	[M-H]-	1,35	C23H24O4
11	378,47	1	ES-	377.31	[M-H]-	1,38	C24H26O4
12	423,90	1	ES+	422.31	[M-H]-	1,29	C24H22ClNO4
13	433,43	1	ES+	434.29	[M+H]+	1,32	C23H22F3NO4
14	433,43	1	ES+	434.12	[M+H]+	1,36	C23H22F3NO4
15	466,88	2	ES-	465.21	[M-H]-	4,98	C24H22ClF3O4
16	425,40	1	ES+	426.21	[M+H]+	1,34	C21H22F3NO5
17	425,40	1	ES+	426.25	[M+H]+	1,28	C21H22F3NO5
18	378,47	1	ES+	401.23	[M+Na]+	1,39	C24H26O4
19	382,43	3	ES-	381.19	[M-H]-	1,22	C23H23FO4
20	382,43	3	ES-	381.19	[M-H]-	1,23	C23H23FO4
21	382,43	3	ES-	381.18	[M-H]-	1,21	C23H23FO4

22	416,88	4	ES-	415.25	[M-H]-	1,25	C23H22ClFO4
23	396,46	1	ES+	397.3	[M+H]+	1,38	C24H25FO4
24	396,46	1	ES+	397.01	[M+H]+	1,38	C24H25FO4
25	416,88	4	ES-	415.22	[M-H]-	1,24	C23H22ClFO4
26	432,44	4	ES-	431.35	[M-H]-	1,26	C24H23F3O4
27	365,43	2	ES+	366.3	[M+H]+	4,57	C22H23NO4
28	426,30	4	ES-	424.21	[M-H]-	1,25	C20H21Cl2NO 5
29	356,42	4	ES-	355.19	[M-H]-	1,18	C21H24O5
30	374,41	4	ES-	373.16	[M-H]-	1,18	C21H23FO5
31	374,41	4	ES-	373.2	[M-H]-	1,19	C21H23FO5
32	434,32	4	ES+	434.25	[M+H]+	1,12	C22H21Cl2NO 4
33	433,43	4	ES+	434.19	[M+H]+	1,24	C23H22F3NO4
34	383,42	4	ES+	384.17	[M+H]+	1,19	C22H22FNO4
35	432,44	1	ES-	431.4	[M-H]-	1,37	C24H23F3O4
36	467,87	4	ES+	468.2	[M+H]+	1,15	C23H21ClF3N O4
37	383,42	4	ES+	384.23	[M+H]+	1,19	C22H22FNO4

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

In-vitro FLIPR-Assay mit rekombinanten Zellen, die den GPCR GPR40 (Ratte) exprimieren

- 5 Funktionsüberprüfende Assays wurden mittels der FLIPR-Technik („Fluorescence Imaging Plate Reader“, Molecular Devices Corp.) durchgeführt. Hierzu wurden agonist-induzierte

Änderungen der intrazellulären Konzentration von Ca^{2+} in rekombinanten HEK293 Zellen bestimmt, die den GPCR GPR40 (Ratte) exprimierten.

Für die Untersuchungen wurden Zellen in 96-well-Mikrotiterplatten (60000 Zellen/well) ausgesät und über Nacht wachsen gelassen. Das Medium wurde entfernt und die Zellen in

- 5 Puffer inkubiert, der den Fluoreszenzfarbstoff Fluo-4 enthielt. Nach dieser Beladung mit Farbstoff wurden die Zellen gewaschen, Testsubstanz zugegeben und Änderungen in der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration im FLIPR-Gerät gemessen. Ergebnisse wurden als prozentuale Änderung relativ zur Kontrolle dargestellt (0 %: keine Testsubstanz addiert; 100 %: 10 μM Referenzagonist Linolsäure addiert), zur Berechnung von Dosis/Wirkungskurven
- 10 verwendet und EC_{50} -Werte bestimmt.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Beispiel	EC_{50} [μM] (Ratte GPR40)
1	0,73
2	0,37
3	0,29
4	2,55
5	2,56
6	1,32
7	1,54
8	0,45
9	1,66
10	0,07
11	0,15
12	0,27
13	0,71

14	0,17
15	1,58
16	2,46
17	52,00
18	0,06
19	0,07
20	0,07
21	0,11
22	0,34
23	0,44
24	0,28
25	0,47
26	0,46
27	0,67
28	2,97
29	11,40
30	1,53
31	4,62
32	1,08
33	0,23
34	0,34
35	0,55
36	1,08
37	0,20

us der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I den GPR40 Rezeptor aktivieren und dadurch gut zur Behandlung von Hyperglykämie und von Diabetes geeignet sind. Durch die Verbindungen der Formel I wird die Insulinausschüttung erhöht (siehe Itoh et al, Nature 2003, 422, 173-176).

Aufgrund der Aktivierung des GPR40 Rezeptors können die Verbindungen der Formel I auch zur Behandlung bzw. Prävention weiterer Krankheiten angewendet werden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von:

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
- Störungen, bei denen Insulinresistenz eine Rolle spielt

2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ-2-Diabetes, einschließlich der Prävention der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

- Besondere Aspekte in diesem Zusammenhang sind
- Hyperglykämia,
- Verbesserung der Insulinresistenz,
- Verbesserung der Glucosetoleranz,
- Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
- Prävention makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

3. Verschiedene andere Leiden, die mit dem metabolischen Syndrom bzw. Syndrom X assoziiert sein können, wie

- Obesitas (erhöhter body mass index -BMI)
Zunahme des Bauchumfangs (viscerale Adipositas)
- Fettleber (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) und NASH)
- Dyslipidämie (z.B. Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL)
- Insulinresistenz
- Hyperkoagulabilität
- Hyperurikämie

- Mikroalbuminämie
 - Thrombosen, hyperkoagulable und prothrombotische Zustände (arteriell und venös)
 - Bluthochdruck
 - Herzinsuffizienz, beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt), nach Herzinfarkt,
 - 5 hypertensiver Herzkrankheit oder Kardiomyopathie
4. Gedächtnisstörungen, geistige Defekte, ZNS-Erkrankungen wie
- Altersdemenzen
 - Alzheimer'schen Krankheit
 - 10 - Behandlung verminderter Aufmerksamkeit oder Wachsamkeit
 - Schizophrenie
5. Gastrointestinale (GI) Störungen
- GI-Dyskinesien (Reizdarmsyndrom = Irritables Darmsyndrom (IDS) bzw.
 - 15 Irritable Bowel Syndrome (IBS), Reizkolon, Colon irritabile und „nervöser Darm“)

Die verwendeten Abkürzungen stehen für:

Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
iBu	Isobutyl
tBu	tert-Butyl
BuLi	n-Butyllithium
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan

DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
ent	Enantiomer / enantiomerenrein
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent
ESI	Elektronenspray-Ionisation (bei MS)
FG	Funktionelle Gruppe
Hai	Halogen
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	meta
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektroskopie
Ms	Mesyl
NMR	Kernresonanzspektroskopie
o	ortho
p	para

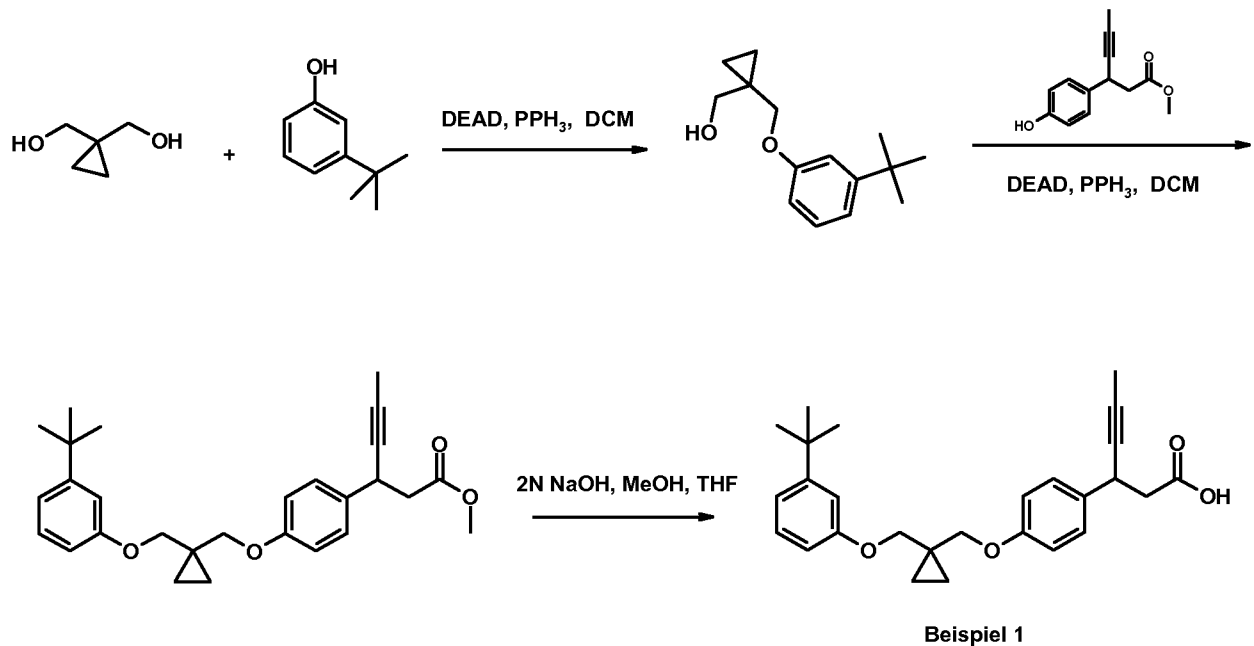
Pd/C	Palladium auf Kohle
iPr	Isopropyl
nPr	n-Propyl
rac	Racemisch / racemisches Gemisch
R _f	Retentionszeit (bei DC)
RP	Reverse phase
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl
FA	Ameisensäure

Experimenteller Teil:

5 Beispielsynthesen nach Verfahren A.

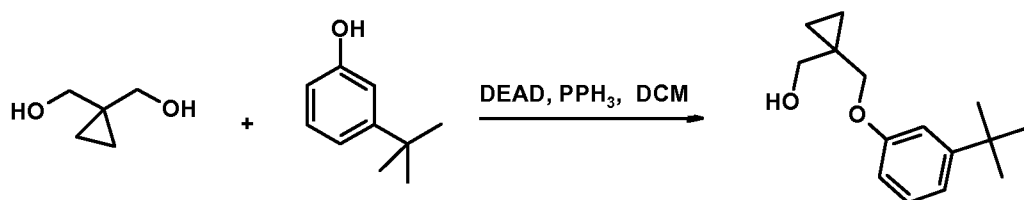
Beispiel 1

3-(4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl)-cyclopropylmethoxyl-phenyl] .-hex-4-ynoylsäure



1-(3-tert-Butyl-phenoxy-methyl)-cyclopropyl]-methano 1

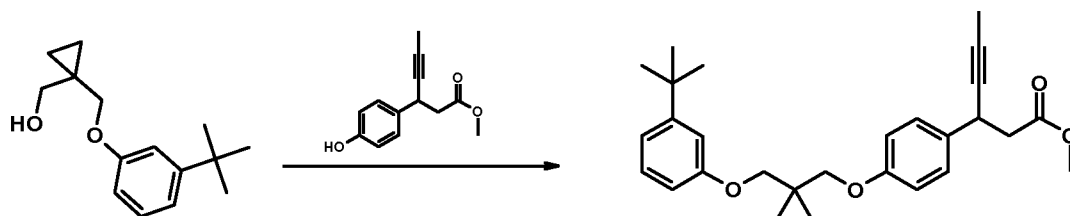
5



0.96 ml 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 1.0 g 3-tert.-Butylphenol und 1.75g Triphenylphosphin wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung wurden 0.88 ml Diethylazodicarboxylat zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden vorsichtig 5 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser und 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kiesegel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan => 100% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 580 mg 1-(3-tert-Butyl-phenoxy-methyl)-cyclopropyl]-methano 1.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}$ (234.34), LCMS(ESI-pos): 217.2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$).

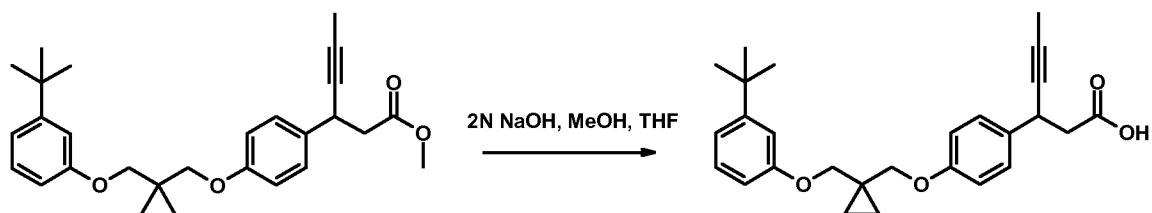
3-(4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy-phenyl]-hex-4-ynoylester



537 mg 1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl-cyclopropyl]-methanol, 500 mg 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylester und 600 mg Triphenylphosphin wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung wurden 0.31 ml Diethylazodicarboxylat zugetropft.

- Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden vorsichtig 5 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser und 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kiesegel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan => 100% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 410 mg 3-{4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoylester. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4$ (434.58), LCMS(ESI-pos): 435.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy-phenyl]-hex-4-ynoylester

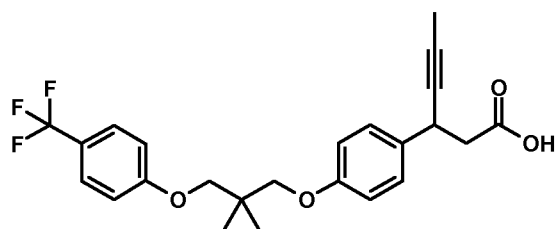


- 410 mg 3-{4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoylester wurde in einem Gemisch aus THF/MeOH/2N NaOH = 1:1:1 (je 5ml)

gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 45 min wurde durch Zugabe von 4N HCl auf pH 1 angesäuert. Es wurden 50 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 148 mg 3-{4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure.

Beispiel 2

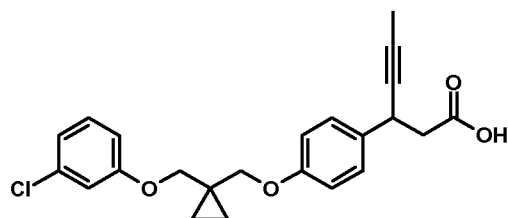
3-(4-[1-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy)-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure



Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 4-Hydroxybenzotrifluorid und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoyle Säuremethylester 3-{4-[1-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure.

Beispiel 3

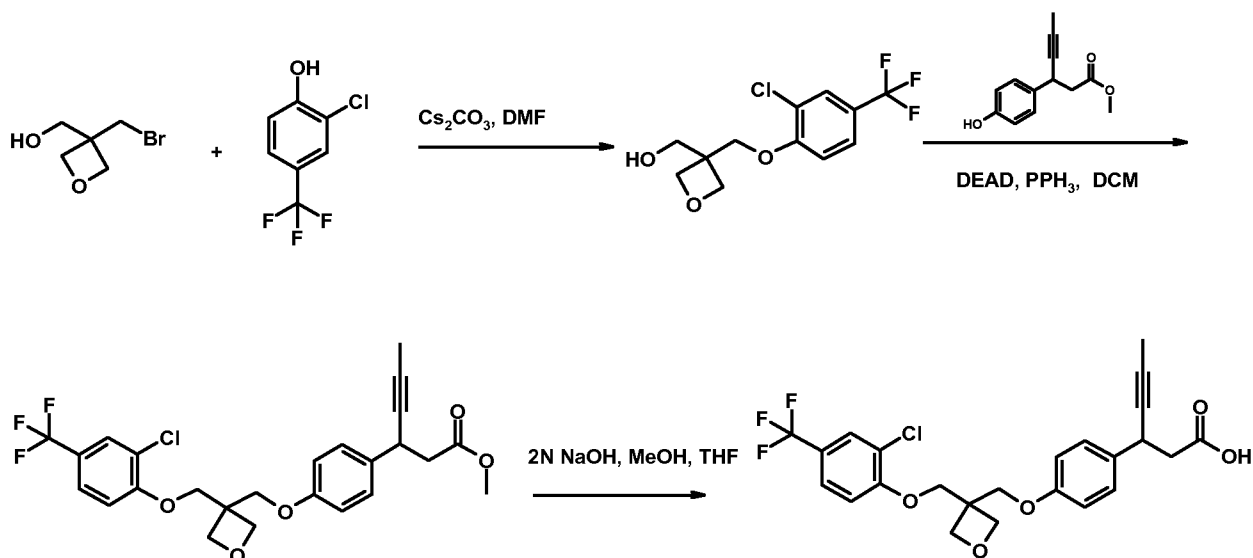
3-(4-[1-(3-Chloro-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy)-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure



Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3-Chlorphenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoyle Säuremethylester 3-{4-[1-(3-Chloro-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure.

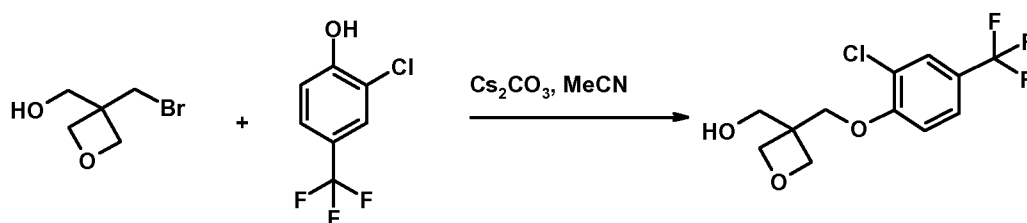
Beispiel 4

3-(4-[3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-oxetan-3-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoyle Säure



5

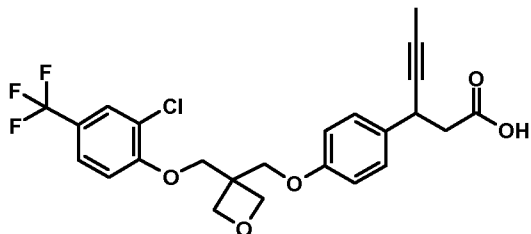
[3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-oxetan-3-yl]-methano 1



- 10 600 mg 3-Chloro-4-hydroxy-benzotrifluorid und 829 mg 3-Bromomethyl-3-oxetanmethanol wurden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 1.49 g Cäsiumcarbonat versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 110°C erhitzt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zum abgekühlten Reaktionsgemisch wurden 50 ml Wasser und 50 ml Essigsäureethylester hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und anschließend
- 15 im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan => 100% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 990 mg [3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-oxetan-3-yl]-methano 1.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{O}_3$. (296.68), LCMS(ESI-neg): 341.0 ($\text{M} + \text{HCOO}^-$).

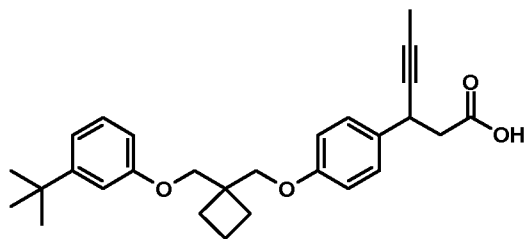
3-(4-[3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-oxetan-3-ylmethoxy]-phenyl)-hex-4-ynoic acid



Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus [3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-oxetan-3-yl]-methanol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic acid methyl ester 3-{4-[3-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-oxetan-3-ylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoic acid.

Beispiel 5

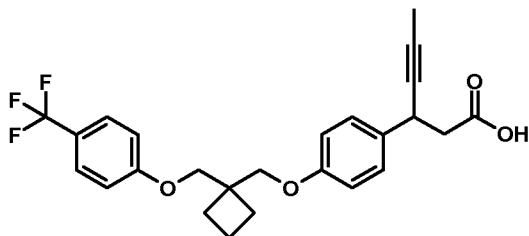
3-{4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl]-cyclobutylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoic acid



Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus Cyclobutan-1,1-diyl dimethanol, 3-tert-Butylphenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic acid methyl ester 3-{4-[1-(3-tert-Butyl-phenoxy)methyl]-cyclobutylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoic acid.

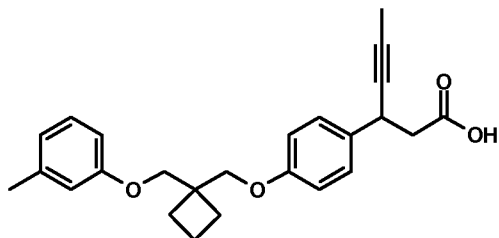
Beispiel 6

3-(4-[1-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-cyclobutylmethoxy)-phenyl)-hex-4-ynoic acid



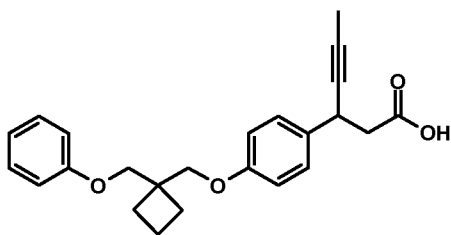
Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus Cyclobutan-1,1-diyl dimethanol, 4-Hydroxybenzotrifluoride und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic acid methyl ester 3-{4-[1-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)methyl]-cyclobutylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoic acid.

Beispiel 7

3-[4-(1-m-Tolyloxymethyl-cyclobutylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoyle Säure

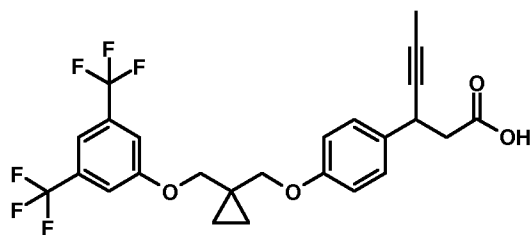
Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus Cyclobutan-1,1-diylldimethanol, 3-Methylphenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoyle Säuremethylester 3-[4-(1-m-Tolyloxymethyl-cyclobutylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoyle Säure.

Beispiel 8

3-[4-(1-Phenoxymethyl-cyclobutylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoyle Säure

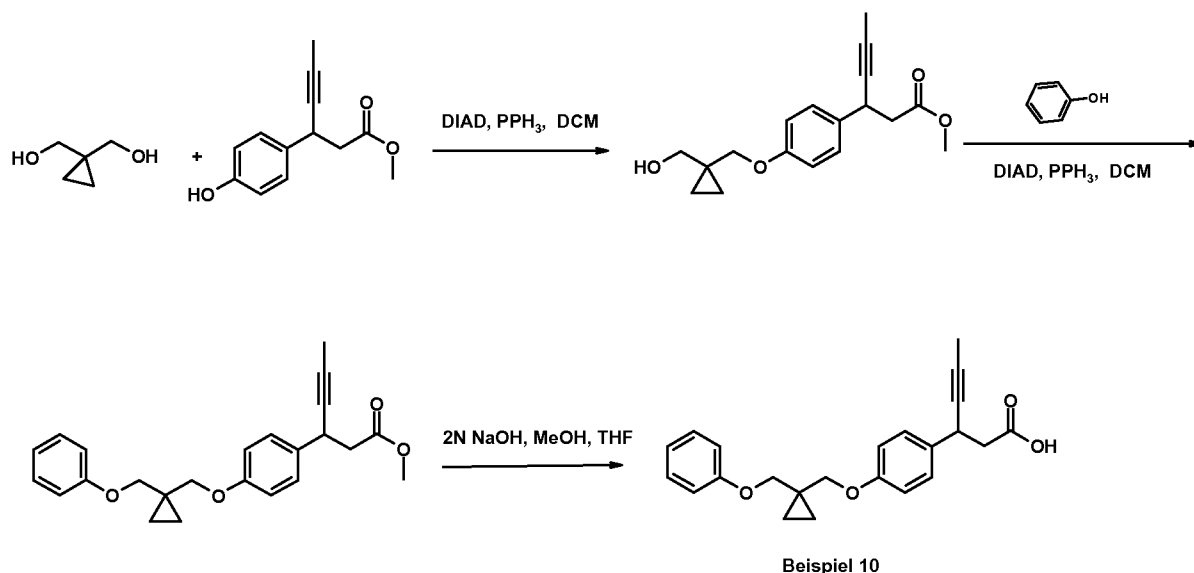
Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus Cyclobutan-1,1-diylldimethanol, Phenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoyle Säuremethylester 3-[4-(1-Phenoxymethyl-cyclobutylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoyle Säure.

Beispiel 9

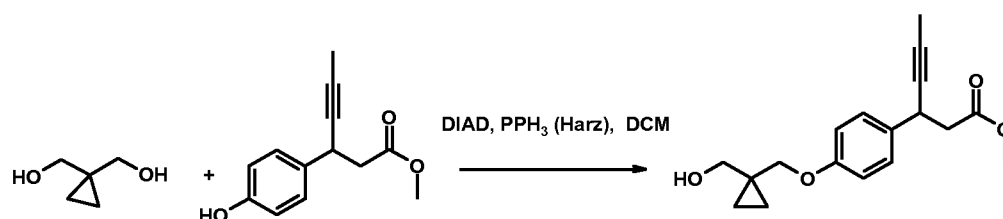
3-{4-[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenoxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure

Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethyl)cyclopropan, 3,5-Bis-trifluoromethyl-phenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoyle Säuremethylester 3-{4-[1-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenoxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure.

Beispiel 10

3-[4-(1-Phenoxyethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylester

5

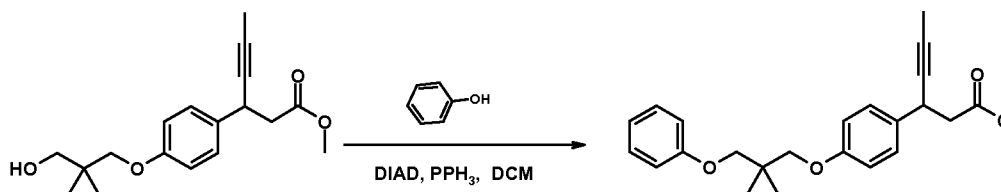
3-[4-(1-Hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylestermethylester

300 mg 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylestermethylester wurden in 10 ml DCM gelöst und in einem Mikrowellen-Gefäß vorgelegt, dann wurden 234 mg 1,1-

- 10 Bis(hydroxymethylcyclopropan) und 541 mg Triphenylphosphin (polymergebunden, Reagentplus 99%) zugegeben und zum Quellen des Harzes 10 min nachgerührt. Anschließend wurden 0.41 ml Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und 15 min bei 120 °C unter Mikrowelleneinstrahlung gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Filterkuchen 3 x mit je 10 ml DCM nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit 30 ml
- 15 Wasser gewaschen, danach über eine ChemElut-Kartusche getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 200 mg 3-[4-(1-Hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylestermethylester.

C₁₈H₂₂O₄. (302.37), LCMS(ESI-pos): 285.1 (M-H₂O+H⁺).

3-[4-(1-Phenoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäuremethylester



100 mg 3-[4-(1-Hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäuremethylester

wurden in 10 ml DCM gelöst und in einem Mikrowellen-Gefäß vorgelegt, dann wurden 46.7

5 mg Phenol und 130 mg Triphenylphosphin (polymergebunden, Reagentplus 99%) zugegeben und zum Quellen des Harzes 10 min nachgerührt. Anschließend wurden 98 µl

Diisopropylazodicarboxylat zugegeben und 15 min bei 120 °C unter Mikrowelleneinstrahlung

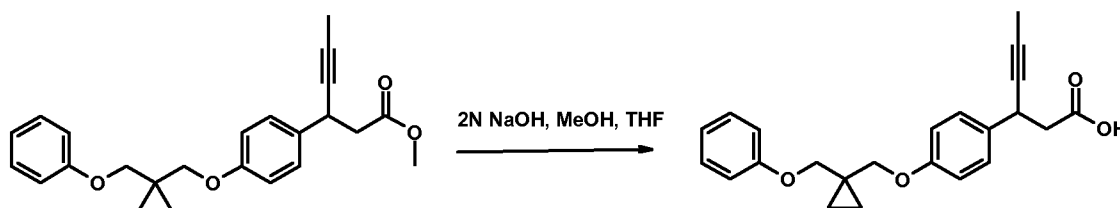
gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Filterkuchen 3 x mit je 10 ml

DCM nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit 30 ml Wasser gewaschen, danach

10 über eine ChemElut-Kartusche getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 68 mg 3-[4-(1-Phenoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäuremethylester.

C₂₄H₂₆O₄. (378.47), LCMS(ESI-pos): 396.2 (M+NH₄⁺).

15 3-[4-(1-Phenoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure



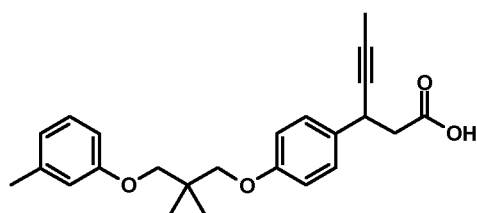
Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus 3-[4-(1-Phenoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-

hex-4-ynoilsäuremethylester 3-[4-(1-Phenoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

20

Beispiel 11

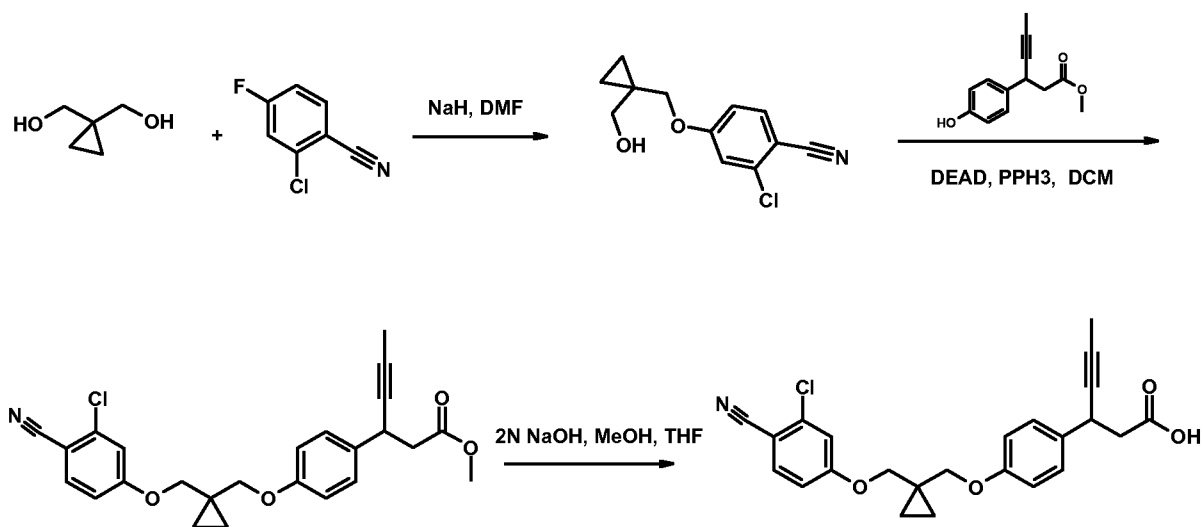
3-[4-(1-m-Tolyloxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3-Methylphenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoilsäuremethylester 3-[4-(1-m-Tolyloxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

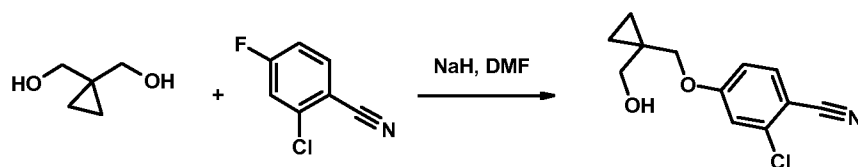
5 Beispiel 12

3-[4-[1-(3-Chloro-4-cyano-phenoxy-methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl]-hex-4-ynoilsäure



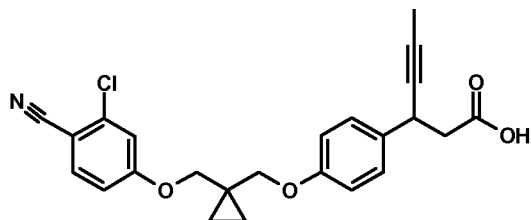
Beispiel 12

2-Chloro-4-(1-hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy)-benzonitrile



- 10 15.0 g 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan) und 7.4 g 2-Chloro-4-fluorobenzonitril wurden in
werden in 350 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und unter Eiskühlung wurden 1.26 g NaH
portionsweise eingetragen. Nach 30 Minuten wurde das Kältebad entfernt und das
Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde durch vorsichtige Zugabe
von 250 ml Wasser das Reaktionsgemisch abgelöscht und dreimal mit Portionen zu je 200 ml
15 Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4
getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde an Kiesegel mit dem
Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan =>
50% n-Heptan + 50% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 10.5 g 2-Chloro-4-(1-
hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy)-benzonitrile.
- 20 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (237.69), LCMS(ESI-pos): 238.0 ($\text{M}+\text{H}^+$); DC in EE:n-Heptan = 1:1; R_f = 0,29.

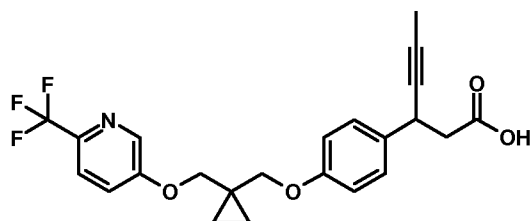
3-(4-[1-(3-Chloro-4-cyano-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy]-phenyl)-hex-4-ynoic acid



Analog zu Beispiel 1 erhielt man aus 2-Chloro-4-(1-hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy)-benzonitrile und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic acid methyl ester 3-{4-[1-(3-Chloro-4-cyano-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl-hex-4-ynoic acid.

Beispiel 13

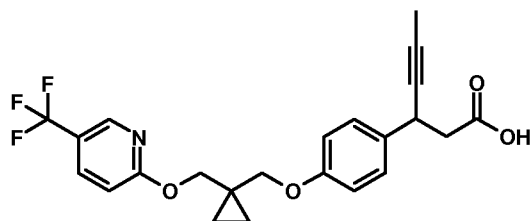
3-(4-[1-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)methyl]-cyclopropylmethoxy)-phenyl-hex-4-ynoic acid



Analog zu Beispiel 12 und Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethyl)cyclopropan, 5-Fluoro-2-(trifluoromethyl)pyridin und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic acid methyl ester 3-{4-[1-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-yloxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl-hex-4-ynoic acid.

Beispiel 14

3-(4-[1-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yloxy)methyl]-cyclopropylmethoxy)-phenyl-hex-4-ynoic acid

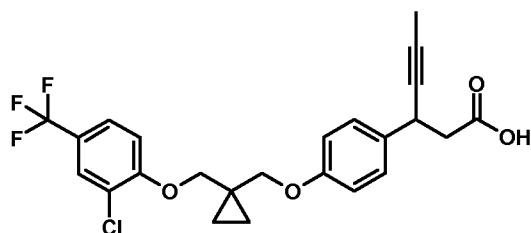


Analog zu Beispiel 12 und Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethyl)cyclopropan, 2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic acid methyl ester 3-

{4-[1-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl} -hex-4-ynoylsäure.

5 Beispiel 15

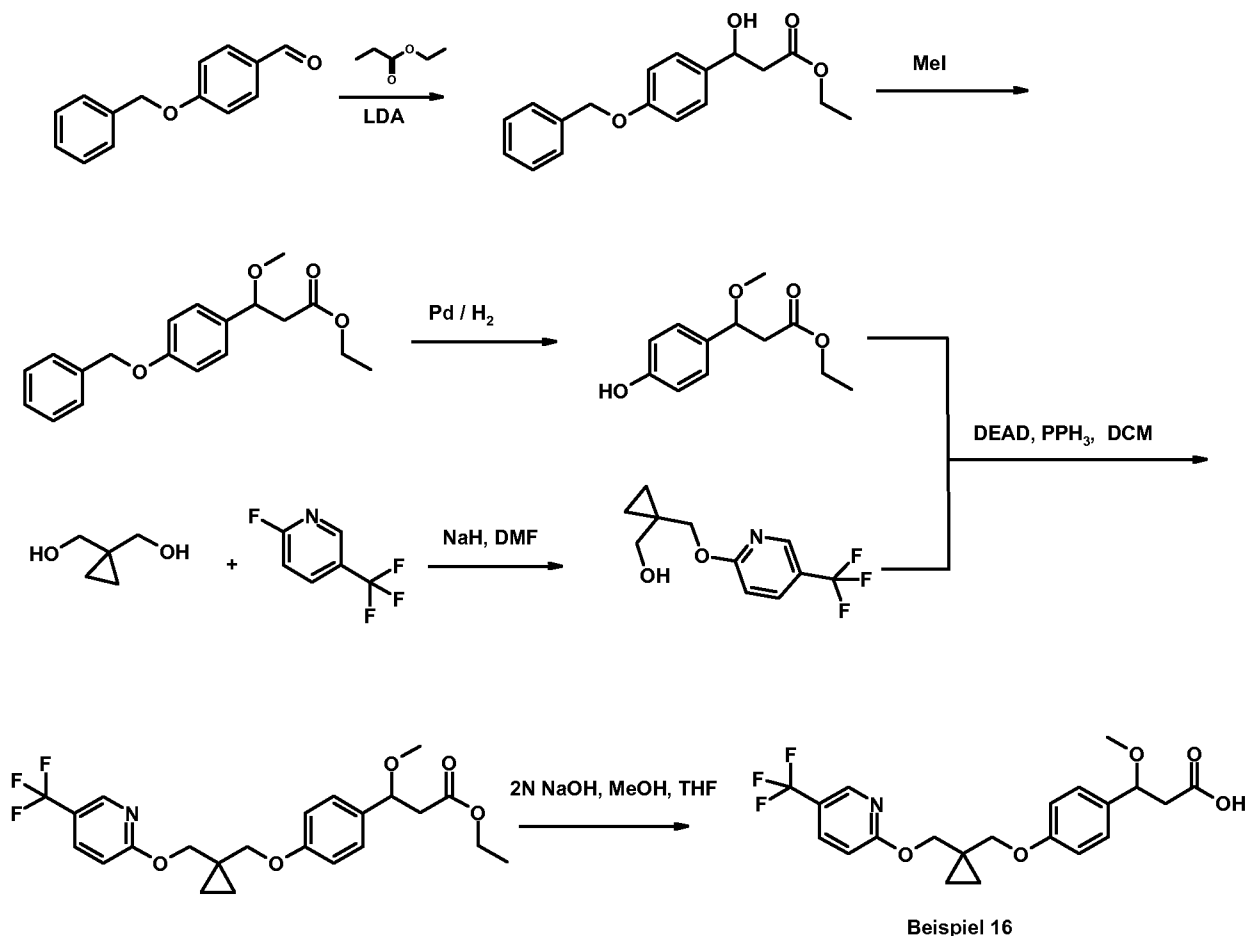
3-(4-[1-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl)-cyclopropylmethoxyl-phenyl] -hex-4-ynoylsäure



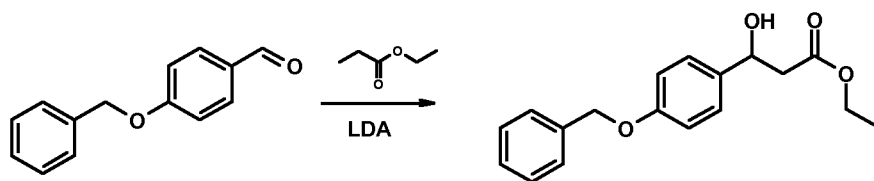
10 Analog zu Beispiel 12 und Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3-Chloro-4-fluoro-benzotrifluorid und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylsäuremethylester 3-{4-[1-(2-Chloro-4-trifluoromethyl-phenoxy)methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl} -hex-4-ynoylsäure.

Beispiel 16

15 3-Methoxy-3-(4-[1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxyl-phenyl]-hex-4-ynoylsäure



3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-propionic acid ethyl ester

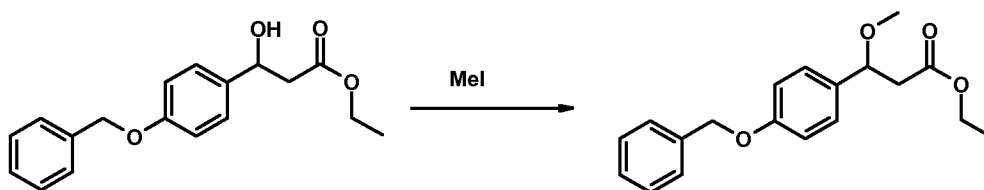


- 5 23.8 ml Diisopropylamin wurden unter Argon in 250ml THF vorgelegt, auf 0°C abgekühlt und mit 70 ml n-Butyllithiumlösung (2.5M in Toluol) versetzt. Die Mischung wurde für 30 Minuten bei 0°C gerührt, dann auf -75°C abgekühlt und langsam mit 16.2 ml Ethylacetat versetzt und für 30 Minuten nachgerührt. Dann wurden bei -75°C 30 g p-Benzyloxybenzaldehyd, gelöst in 250ml THF, zugetropft (Innentemp. max. -68°C; 1 h). Es wurde 20 Minuten nachgerührt und
- 10 danach das Reaktionsgemisch mit 200ml ges. NH₄Cl-Lösung und 20 ml 1N HCl gequenchet (Innentemp. max. -50°C). Man ließ auf Raumtemperatur auftauen, die Phasen wurden getrennt und die organische Phase dreimal mit je 100 ml ges. NH₄Cl-Lsg und einmal mit 100 ml ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit n-Heptan/2%THF ausgerührt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und im Vakuum

bei 40 °C getrocknet. Man erhielt 41 g 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-propionsäureethylester als farblosen Feststoff.

C₁₈H₂₀O₄ (300.36), LCMS(ESI-pos): 283.1(M-H₂O+H⁺).

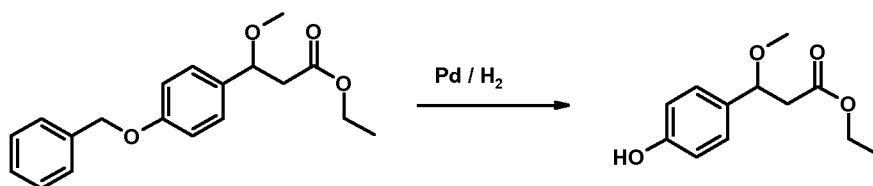
5 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester



40 g 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-hydroxy-propionsäureethylester, 75 g Silberoxid und 83 ml Iodmethan wurden in 350 ml Toluol vorgelegt und in einem geschlossenen Gefäß 24 Stunden bei 70°C Badtemperatur gerührt. Danach wurden weitere 20 ml Iodmethan zugeben und weitere 48 h bei 70°C Badtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine kurze Kieselgelschicht filtriert, mit Toluol nachwaschen und anschließend das Toluol im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Eluens Essigsäureethylester : n-Heptan = 1:2 gereinigt. Man erhielt 22.9 g 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester.

C₁₉H₂₂O₄ (314.38), LCMS(ESI-pos): 283.1 (M-CH₃OH+H⁺).

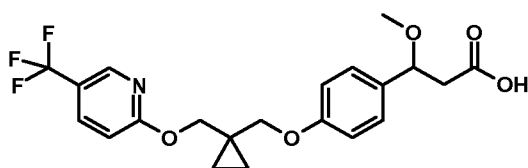
3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester



9.3g 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester wurden in 200 ml Ethanol gelöst und mit 1.1g Palladium auf Aktivkohle (10%) versetzt. Es wurde zwei Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Nylonmembranfilter (0,45 µm) filtriert, mit 200 ml Ethanol nachwaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhielt 6.7g 3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_4$ (224.26), LCMS(ESI-pos): 193.1(M-CH₃OH + H⁺). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 4.44 (dd, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.68 (dd, 2H), 2.53 (dd, 2H), 1.14 (t, 3H).

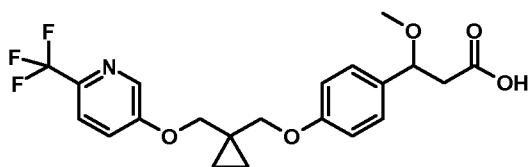
5 3-Methoxy-3-(4-[1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxyl-phenyl]-propionsäure



Analog zu Beispiel 12 und Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester 3-Methoxy-3-{4-[1-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-propionsäure.

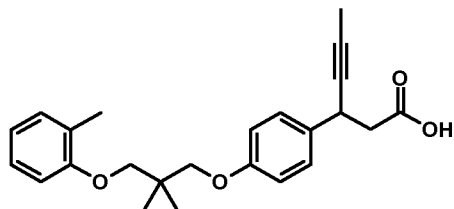
Beispiel 17

15 3-Methoxy-3-(4-[1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxyl-phenyl]-propionsäure



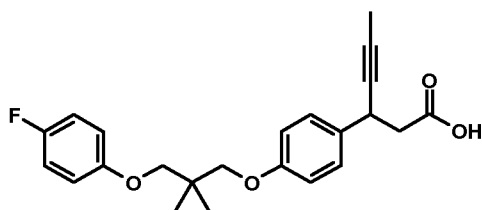
Analog zu Beispiel 16 und Beispiel 1 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 5-Fluoro-2-(trifluoromethyl)pyridin und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester 3-Methoxy-3-{4-[1-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-Propionsäure.

Beispiel 18

3-[4-(1-o-Tolyloxymethyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoysäure

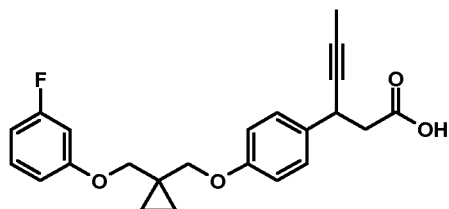
Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 2-Methylphenol
 5 und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoysäuremethylester 3-[4-(1-o-Tolyloxymethyl-
 cyclopropylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoysäure.

Beispiel 19

3-{4-[1-(4-Fluoro-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoysäure

Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 4-Fluorphenol und
 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoysäuremethylester 3-{4-[1-(4-Fluoro-phenoxy)methyl]-
 cyclopropylmethoxyl-phenyl}-hex-4-ynoysäure.

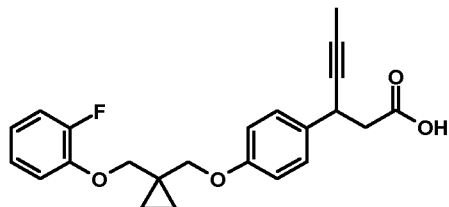
Beispiel 20

3-{4-[1-(3-Fluoro-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoysäure

Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3-Fluorphenol und
 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoysäuremethylester 3-{4-[1-(3-Fluoro-phenoxy)methyl]-
 20 cyclopropylmethoxyl-phenyl}-hex-4-ynoysäure.

Beispiel 21

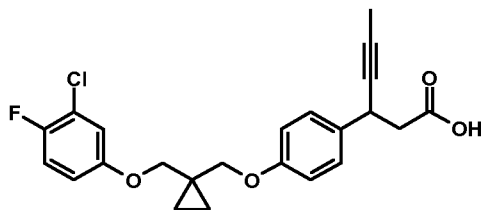
3-{4-[1-(2-Fluoro-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoylsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 2-Fluorphenol und
 5 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylsäuremethylester 3-{4-[1-(2-Fluoro-phenoxy)methyl]-
 cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoylsäure.

Beispiel 22

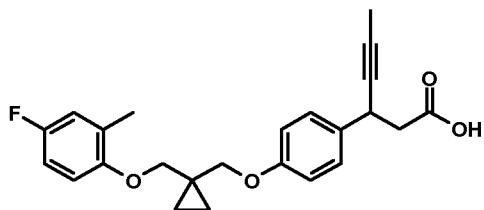
3-{4-[1-(3-Chlor-4-fluor-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoylsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3-Chlor-4-
 10 fluorphenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylsäuremethylester 3-{4-[1-(3-Chlor-4-fluor-
 phenoxy)methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoylsäure.

Beispiel 23

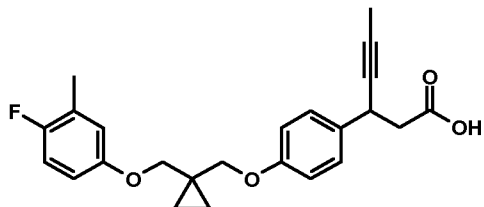
3-{4-[1-(4-fluor-2-methyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoylsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 4-Fluor-2-methyl-
 phenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylsäuremethylester 3-{4-[1-(4-fluor-2-methyl-
 20 phenoxy)methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoylsäure.

Beispiel 24

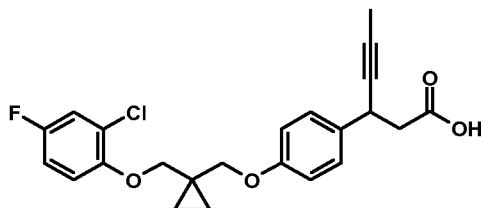
3-{4-[1-(4-fluor-3-methyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoylsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 4-Fluor-3-methyl-phenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylsäuremethylester 3-{4-[1-(4-fluor-3-methyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoylsäure.

Beispiel 25

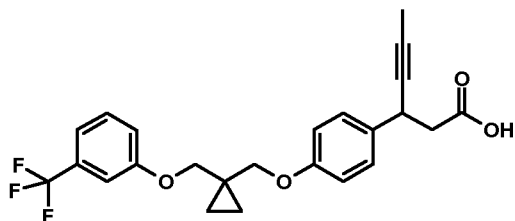
3-{4-[1-(2-chlor-4-fluor-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoylsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 2-Chlor-4-fluor-phenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylsäuremethylester 3-{4-[1-(2-Chlor-4-fluor-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoylsäure.

Beispiel 26

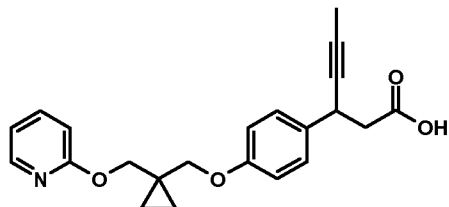
3-{4-[1-(3-Trifluormethyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxyl-phenyl} -hex-4-ynoylsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3-Trifluormethyl-phenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylsäuremethylester 3-{4-[1-(3-Trifluormethyl-phenoxy)methyl]-cyclopropylmethoxy}-phenyl}-hex-4-ynoylsäure.

Beispiel 27

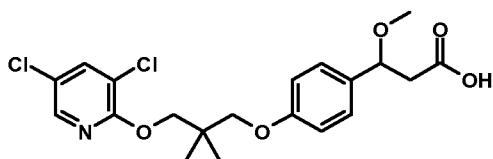
3-{4-[1-(Pyridin-2-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 2-Hydroxypyridin
 5 und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoyle Säuremethylester 3-{4-[1-(Pyridin-2-yloxymethyl)-
 cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure.

Beispiel 28

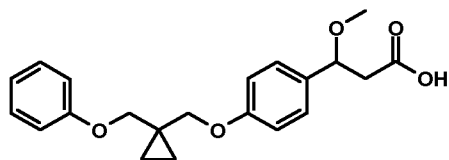
3-(4-[1-(3,5-Dichlor-pyridin-2-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl)-3-methoxy-
 10 propionsäure



Analog zu Beispiel 16 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3,5-Dichlor-2-
 fluor-pyridin und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester 3-{4-[1-(3,5-
 Dichlor-pyridin-2-yloxymethyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-3-methoxy-propionsäure

Beispiel 29

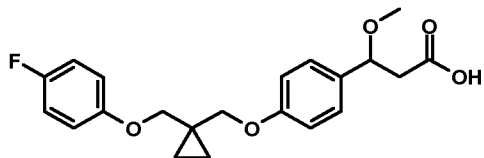
3-Methoxy-3-[4-(1-phenoxy-methyl-cyclopropylmethoxy)-phenyl]-Propionsäure



Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan, Phenol und 3-(4-
 20 Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester 3-Methoxy-3-[4-(1-phenoxy-methyl-
 cyclopropylmethoxy)-phenyl]-propionsäure

Beispiel 30

3-{4-[1-(4-Fluor-phenoxy-methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl} -3-methoxy-propionsäure

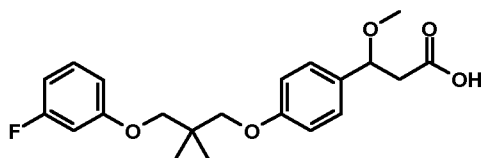


Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan, 4-Fluor-phenol und

- 5 3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester 3-{4-[1-(4-Fluor-phenoxy-methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl} -3-methoxy-propionsäure

Beispiel 31

3-{4-[1-(3-Fluor-phenoxy-methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl} -3-methoxy-propionsäure

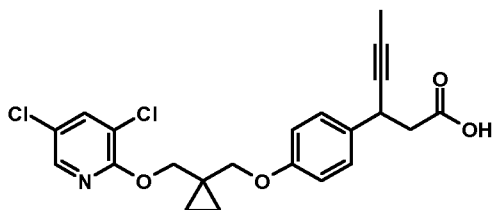


10

Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan, 3-Fluor-phenol und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester 3-{4-[1-(3 -Fluor-phenoxy-methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl} -3-methoxy-propionsäure

15 Beispiel 32

3-(4-[1-(3,5-Dichlor-pyridin-2-yloxy-methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl)-hex-4-ynoyle Sä ure



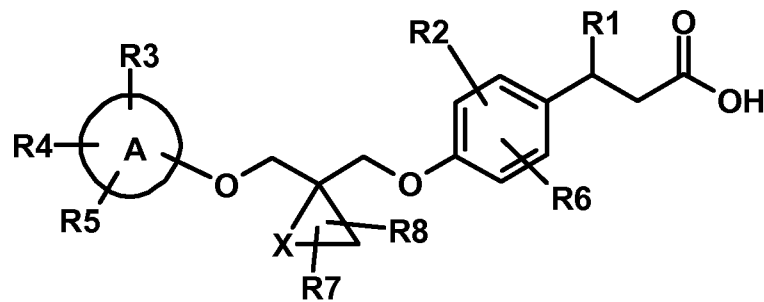
Analog zu Beispiel 10 erhielt man aus 1,1-Bis(hydroxymethylcyclopropan), 3,5-Dichlor-2-hydroxypyridin und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoyle Säuremethylester 3-{4-[1-(3,5-Dichlor-pyridin-2-yloxy-methyl)-cyclopropylmethoxy]-phenyl}-hex-4-ynoyle Säure.

20

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

10 worin bedeuten

R1 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₂-C₆)-Alkynylen-(C₃-Cio)-Cycloalkyl, wobei der 0-(Ci-C₆)-Alkylrest, der (C₂-C₆)-Alkynylrest und der (C₂-C₆)-Alkynylen-(C₃-Cio)-Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können;

15

R2, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (Ci-C₆)-Alkyl, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, CO-(Ci-C₆)-Alkyl, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest, 0-(Ci-C₆)-Alkylrest und der CO-(d-C₆)-Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können;

20 R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, N O₂, CN, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, S O₂-CH₃, S O₂-NH₂, S O₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, S O₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest, der 0-(Ci-C₆)-Alkylrest, der (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkylrest, der NH(Ci-C₆)-Alkylrest, der N((Ci-C₆)-Alkyl)₂rest, der S O₂-CH₃-rest, der S O₂-NH(Ci-C₆)-Alkylrest, S O₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂-rest, COO-(d-C₆)-

25

Alkylrest, der CONH(Ci-C₆)-Alkylrest, und der CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂rest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der (C₆-Cio)-Arylrest, der (C₃-Cio)-Cycloalkylrest und der 4 bis 2-gliedrige Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit

5 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, S 0₂-CH₃, S 0₂-NH₂, S 0₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, S 0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂ oder SF₅;

10

R7, R8 unabhängig voneinander H, F;

A (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 2-gliedriger Heterocyclus;

15 X -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂SO-, -SOCH₂-, -CH₂S 0₂-, -S 0₂CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

20

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 (C₂-C₆)-Alkyl;

25 R2, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (Ci-C₆)-Alkyl, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, CO-(Ci-C₆)-Alkyl, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest, 0-(Ci-C₆)-Alkylrest und der CO-(C₆)-Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können;

30

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((C₆)-Alkyl)₂, S 0₂-CH₃, S 0₂-NH₂, S 0₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, S 0₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-Alkyl)₂,

SF₅, (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 2-gliedriger Heterocyclus, wobei der (C_i-C₆)-Alkylrest, der 0-(C_i-C₆)-Alkylrest, der (C_i-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkylrest, der NH(C_i-C₆)-Alkylrest, der N((C_i-C₆)-Alkyl)₂rest, der S0₂-CH₃-rest, der S0₂-NH(C_i-C₆)-Alkylrest, S0₂-N((C_i-C₆)-Alkyl)₂-rest, COO-(d-C₆)-Alkylrest, der CONH(C_i-C₆)-Alkylrest, und der CON((C_i-C₆)-Alkyl)₂rest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der (C₆-Cio)-Arylrest, der (C₃-Cio)-Cycloalkylrest und der 4 bis 2-gliedrige Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit

F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, 0-(C_i-C₆)-Alkyl, (C_i-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C_i-C₆)-Alkyl, N((C_i-C₆)-Alkyl)₂, S0₂-CH₃, S0₂-NH₂, S0₂-NH(C_i-C₆)-Alkyl, S0₂-N((C_i-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C_i-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C_i-C₆)-Alkyl, CON((C_i-C₆)-Alkyl)₂ oder SF₅;

15 R7, R8 unabhängig voneinander H, F;

A (C₆-Cio)-Aryl, (C₃-Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 2-gliedriger Heterocyclus;

20 X -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂SO-, -SOCH₂-, -CH₂S0₂-,
-, -S0₂CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

25 3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 (C₂-C₆)-Alkinyl;

30 R2, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (C_i-C₆)-Alkyl, 0-(C_i-C₆)-Alkyl, CO-(C_i-C₆)-Alkyl, wobei der (C_i-C₆)-Alkylrest, 0-(C_i-C₆)-Alkylrest und der CO-(d-C₆)-Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können;

R3, R4, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, N O_2 , CN, 0-(Ci-C $_6$)-Alkyl, (Ci-C $_6$)-Alkyl, (Ci-C $_3$)-Alkylen-(C $_3$ -C $_6$)-cycloalkyl, NH $_2$, NH(Ci-C $_6$)-Alkyl, N((d-C $_6$)-Alkyl) $_2$, S O_2 -CH $_3$, S O_2 -NH $_2$, S O_2 -NH(Ci-C $_6$)-Alkyl, S O_2 -N((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$, COOH, COO-(Ci-C $_6$)-Alkyl, CONH $_2$, CONH(Ci-C $_6$)-Alkyl, CON((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$, SF $_5$, (C $_6$ -Cio)-Aryl, (C $_3$ -Cio)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 2-gliedriger Heterocyclus, wobei der (Ci-C $_6$)-Alkylrest, der 0-(Ci-C $_6$)-Alkylrest, der (Ci-C $_3$)-Alkylen-(C $_3$ -C $_6$)-cycloalkylrest, der NH(Ci-C $_6$)-Alkylrest, der N((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$ rest, der S O_2 -CH $_3$ -rest, der S O_2 -NH(Ci-C $_6$)-Alkylrest, S O_2 -N((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$ -rest, COO-(d-C $_6$)-Alkylrest, der CONH(Ci-C $_6$)-Alkylrest, und der CON((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$ rest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der (C $_6$ -Cio)-Arylrest, der (C $_3$ -Cio)-Cycloalkylrest und der 4 bis 2-gliedrige Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit

F, Cl, Br, I, OH, CF $_3$, CHF $_2$, CH $_2$ F, N O_2 , CN, OCF $_3$, OCHF $_2$, 0-(Ci-C $_6$)-Alkyl, (Ci-C $_6$)-Alkyl, NH $_2$, NH(Ci-C $_6$)-Alkyl, N((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$, S O_2 -CH $_3$, S O_2 -NH $_2$, S O_2 -NH(Ci-C $_6$)-Alkyl, S O_2 -N((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$, COOH, COO-(Ci-C $_6$)-Alkyl, CONH $_2$, CONH(Ci-C $_6$)-Alkyl, CON((Ci-C $_6$)-Alkyl) $_2$ oder SF $_5$;

R7, R8 unabhängig voneinander H, F;

A Phenyl, Pyridyl;

X -CH $_2$ -, -CH $_2$ -CH $_2$ -, -CH $_2$ O-, -OCH $_2$ -, -CH $_2$ S-, -SCH $_2$ -, -CH $_2$ SO-, -SOCH $_2$ -, -CH $_2$ S O_2 -, -S O_2 CH $_2$ -;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 (C $_2$ -C $_6$)-Alkynyl;

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (Ci-C₆)-Alkyl;

5

R5 H;

R7, R8 H;

10 A Phenyl, Pyridyl;

X -CH₂-, -CH₂-CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

15

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 (C₂-C₆)-Alkynyl;

20

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (Ci-C₆)-Alkyl;

25

R5 H;

R7, R8 H;

A Phenyl;

30

X -CH₂-, -CH₂-CH₂-;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

5

R1 (C₂-C₆)-Alkynyl;

R2, R6 H;

10 R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (Ci-C₆)-Alkyl;

R5 H;

R7, R8 H;

15

A Pyridyl;

X -CH₂-, -CH₂-CH₂-;

20 und deren physiologisch verträgliche Salze.

7. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R1 0-(Ci-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkynyl;

25

R2, R6 H;

R3, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, CF₃, OCF₃, (Ci-C₆)-Alkyl;

30

R5 H;

R7, R8 H;

A Phenyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl;

X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$;

5

und deren physiologisch verträgliche Salze.

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, zur Anwendung als Arzneimittel.

10

9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7.

15

10. Arzneimittel, gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.

20

11. Arzneimittel, gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämische Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Modulator, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-I, Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase, Hemmstoffe der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der

30

Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3 beta, Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Modulatoren, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Rezeptor 1 Antagonisten, Orexin-Rezeptor 2 Antagonisten, 5 H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, CB1-Rezeptor Antagonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Modulatoren, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, 10 entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten, Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

12. Arzneimittel, gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren 15 Wirkstoff Metformin, Arcabose, Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon, Pioglitazon, Rosiglitazon, Exenatid, Miglitol, Vildagliptin, Sitagliptin, Repaglinid, Nateglinid oder Mitiglinid enthält.

13. Arzneimittel, gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren 20 Wirkstoff Lixisenatide enthält.

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Blutzuckersenkung.

25 15. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Behandlung des Diabetes.

16. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Erhöhung der Insulinausschüttung.

30

17. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,

dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

18. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von
- 5 a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und
- b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/061336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	C07C59/72	C07C255/54	C07D213/64	C07D213/65
	A61K31/4439	A61K31/426	A61K31/421	A61K31/34
	A61K31/192			A61K31/381
According to International Patent Classification (IPC) into both national Classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)				
C07C C07D				
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 , CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to Claim No.
A	wo 2008/054675 A2 (MERCK & CO INC [US] ; GEMIN [US] ; LIN SONGNIAN [US] ; WALSH SHAWN P [US] 8 May 2008 (2008-05-08) cited in the application Compounds 3-48a			1-18
A	wo 2005/063729 AI (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP] ; YASUMA TSUNEO [JP] ; KITAMURA SHUJI [JP] ; N) 14 July 2005 (2005-07-14) abstract			1-18
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report	
25 August 2011			01/09/2011	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Del anghe, Patri ck	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/061336

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008054675	A2	08-05-2008	
		AU 2007314405 A I	08-05-2008
		CA 2667249 A I	08-05-2008
		EP 2079467 A2	22-07-2009
		JP 2010508268 A	18-03-2010
		US 2010105725 A I	29-04-2010

WO 2005063729	AI	14-07-2005	
		AU 2004309271 A I	14-07-2005
		BR PI0418148 A	17-04-2007
		CA 2551610 A I	14-07-2005
		CO 5721002 A2	31-01-2007
		EP 1697339 A I	06-09-2006
		US 2007149608 A I	28-06-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/061336

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C59/72 C07C255/54 C07D213/64 C07D213/65 C07D305/06
A61K31/4439 A61K31/426 A61K31/421 A61K31/34 A61K31/381
A61K31/192

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C C07D

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 , CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	wo 2008/054675 A2 (MERCK & CO INC [US] ; GEMIN [US] ; LIN SONGNIAN [US] ; WALSH SHAWN P [US] 8. Mai 2008 (2008-05-08) in der Anmeldung erwähnt Verbindungen 3-48a -----	1-18
A	wo 2005/063729 AI (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP] ; YASUMA TSUNEO [JP] ; KITAMURA SHUJI [JP] ; N) 14. Juli 2005 (2005-07-14) Zusammenfassung -----	1-18



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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. August 2011

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/09/2011

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Del anghe, Patri ck

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/061336

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument			Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO 2008054675	A2	08-05-2008	AU	2007314405	AI		08-05-2008	
			CA	2667249	AI		08-05-2008	
			EP	2079467	A2		22-07-2009	
			JP	2010508268	A		18-03-2010	
			US	2010105725	AI		29-04-2010	

WO 2005063729	AI	14-07-2005	AU	2004309271	AI		14-07-2005	
			BR	PI0418148	A		17-04-2007	
			CA	2551610	AI		14-07-2005	
			CO	5721002	A2		31-01-2007	
			EP	1697339	AI		06-09-2006	
			US	2007149608	AI		28-06-2007	
