

(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  
22. November 2007 (22.11.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2007/131619 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 239/34 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/513 (2006.01)

(DE). **HERLING, Andreas** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).  
**BARTOSCHEK, Stefan** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/003803

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. April 2007 (30.04.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2006 021 872.8 11. Mai 2006 (11.05.2006) DE

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DEFOSSA, Elisabeth** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **GOERLITZER, Jochen** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KLABUNDE, Thomas** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **DROSOU, Viktoria** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **STENGELIN, Siegfried** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HASCHKE, Guido** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

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

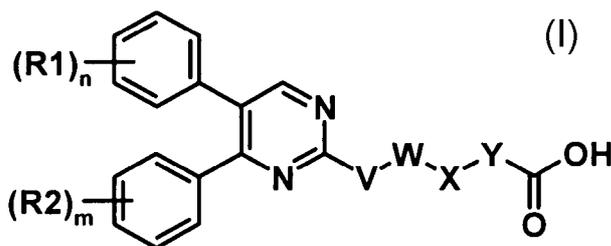
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: 4,5-DIPHENYL-PYRIMIDINYL-OXY OR -MERCAPTO SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACIDS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 4,5-DIPHENYL-PYRIMIDINYL-OXY ODER -MERCAPTO SUBSTITUIERTE CARBONSÄUREN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to 4,5-diphenyl-pyrimidinyl-oxy or -mercapto substituted carboxylic acids and to their physiologically compatible salts. The invention also relates to compounds of formula (I), wherein R1, R2, n, m, V, W, X and Y are defined as cited in the description, and to their physiologically compatible salts. Said compounds are suitable, for example, for the treatment of diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 4,5-Diphenyl-pyrimidinyl-oxy oder -mercapto substituierte

Carbonsäuren sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, n, m, V, W, X und Y die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Diabetes.

WO 2007/131619 A1

## Beschreibung

4,5-Diphenyl-pyrimidinyl-oxy oder -mercapto substituierte Carbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

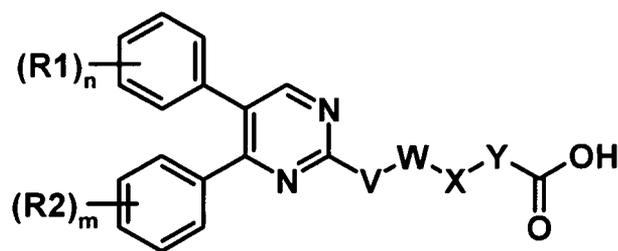
5

Die Erfindung betrifft 4,5-Diphenyl-pyrimidinyl-oxy oder -mercapto substituierte Carbonsäuren sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (siehe WO  
10 2004/029204).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine  
therapeutisch verwertbare Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue  
Verbindungen zu finden, die zur Behandlung von Hyperglykämie und von Diabetes geeignet  
15 sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20

I

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
25 Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>,  
wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

- m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- V O, S, SO oder SO<sub>2</sub>;
- 5 W Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R<sub>3</sub> substituiert sein können;
- 10 X mono-, bi- oder tricyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring, wobei der Cycloalkylring ein oder mehrfach mit R<sub>4</sub> substituiert sein kann;
- Y Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R<sub>3</sub> substituiert sein können;
- 15 R<sub>3</sub> NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein können;
- 20 R<sub>4</sub> F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

- 30 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;

- n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- 5 m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- V O, S oder SO;
- 10 W Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R<sub>3</sub> substituiert sein können;
- 15 X mono-, bi- oder tricyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring, wobei der Cycloalkylring ein oder mehrfach mit R<sub>4</sub> substituiert sein kann;
- Y Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R<sub>3</sub> substituiert sein können;
- 20 R<sub>3</sub> NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein können;
- 25 R<sub>4</sub> F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

- 30 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig von einander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>;

- n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- 5
- V O oder S;
- W Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen;
- 10 X mono-, bi- oder tricyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring, wobei der Cycloalkylring ein oder mehrfach mit R<sub>4</sub> substituiert sein kann;
- Y Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen;
- 15 R<sub>4</sub> F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

- 20 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>;

25

- n 0;
- m 0;
- 30 V O oder S;
- W Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen;

X mono- oder bicyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring;

Y Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen;

5 und deren physiologisch verträgliche Salze.

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  
10 verschieden sein.

Die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Alkenylen- und Alkinylenreste in den Resten W, Y R1, R2, R3 und R4 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

Physiologisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese  
20 Salze müssen ein physiologisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z. B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,  
25 Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete physiologisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Zinksalze, Trometamol- (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin-, Lysin-,  
30 Arginin-, Cholin-, Meglumin- oder Ethylendiamin-Salze.

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

5

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

10 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.

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

Die Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze stellen ideale  
20 Arzneimittel zur Behandlung von erhöhten Lipidkonzentrationen im Blut, dem metabolischen Syndrom, Diabetes, Insulinresistenz, der Dysregulation von LDL, HDL und VLDL oder Herzkreislauferkrankungen und Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen  
25 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 gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung  
30 und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln können beispielsweise von 0,01 bis

- 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg, enthalten. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05 % bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- 15 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung.
- 20 Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.
- 25 Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allge-
- 30

meinen 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.

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.

#### Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren weiteren pharmakologischen Wirkstoffen, die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen bzw. häufig damit assoziierten Erkrankungen haben, verabreicht werden. Beispiele für solche Medikamente sind

1. blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidämien,
3. antiatherosklerotische Medikamente,
4. Mittel gegen Obesitas,
5. entzündungshemmende Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. antithrombotische Wirkstoffe

8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz und
10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von durch Diabetes verursachten bzw. mit Diabetes assoziierten Komplikationen.

5

Sie lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombinieren. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Verabreichung der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationsprodukten, bei denen mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorhanden sind, erfolgen.

10

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 12 genannt sind; alle

Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 1 genannt sind; alle

15 Lipidsenker, die in der Roten Liste 2006, 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

20 vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP

Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001,

offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus<sup>®</sup> (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com))

oder HMR 1964 oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind,

25 schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera<sup>®</sup> oder

orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn<sup>™</sup> (Generex Biotechnology), GLP-1-

Derivate wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871 oder

WO2005027978 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331

von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals),

30 sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe,  
Biguanidine,  
Meglitinide,  
Oxadiazolidindione,  
5 Thiazolidindione,  
Glukosidase-Inhibitoren,  
Hemmstoffe der Glykogen Phosphorylase,  
Glukagon-Antagonisten,  
Glukokinase Aktivatoren,  
10 Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase,  
Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),  
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),  
GLP-1-Agonisten,  
Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo  
15 Nordisk A/S offenbart wurden,  
Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),  
Insulin-Sensitizer,  
Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder  
Glykogenolyse beteiligt sind,  
20 Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption,  
Hemmstoffe der 11 $\beta$ -HSD1,  
Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),  
Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),  
den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und  
25 antilipidämische Wirkstoffe,  
Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern,  
Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,  
PPAR- und RXR-Modulatoren und  
Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor, wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin oder L-659699, verabreicht.

5

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), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) beschrieben, verabreicht.

10

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, GI 262570, R-483 oder CS-011 (Rivoglitazon), verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 oder DRF-10945, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Muraglitazar, Tesaglitazar, Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847 oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 oder in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516, verabreicht.

30

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat oder Bezafibrat, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder solchen wie in WO2005085226 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor (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 beschrieben, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin oder Colesevelam, 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. HMR1171, HMR1586 oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor® (Omega-3-Fettsäuren; hochkonzentrierte Ethylester der Eicosapentaensäure und der Docosahexaensäure) verabreicht.

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

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure,  $\beta$ -Caroten oder Selen, verabreicht.

- 5 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.

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

10

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.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494 oder wie in WO2005077907 beschrieben, verabreicht.

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.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HM74A Rezeptor Agonisten, wie z.B. Nicotinsäure, verabreicht.

- 25 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.

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

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid, verabreicht.

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

Bei wieder einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
5 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid oder Nateglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung 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-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-  
10 thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen  
15 wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung 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, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und  
20 Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc., verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogen Phosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 oder WO2005067932  
25 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077, NNC-25-2504 oder wie in WO2004100875 oder WO2005065680 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. von Prosidion in WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 oder WO 06016178, von Roche in WO 00058293, WO 5 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 oder WO 04052869, von Novo Nordisk in EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 oder WO 05123132, von Merck/Banyu in WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 oder WO 05090332, von Eli Lilly in 10 WO 04063194, oder von Astra Zeneca in WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 oder WO 05121110 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination 15 mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie z. B. FR-225654, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), wie z.B. CS-917, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren 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 der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination 25 mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), 30 Sitagliptin (MK-0431), Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X oder wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308,

PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 oder DE 10 2005 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 $\beta$ -HSD1), wie z. B. BVT-2733 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, 10 WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 oder WO2005097759 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination 15 mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ oder DE 10 2004 060542.4 beschrieben sind, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 und SAR 7226 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 25 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL), wie z. B. in WO2005073199 beschrieben, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) wie z. B. solchen wie in

WO199946262, WO200372197, WO2003072197 oder WO2005044814 beschrieben, verabreicht.

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

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung 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, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 oder WO2004046117 beschrieben, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB Kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 oder WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, wie sie z. B. in WO2005090336 beschrieben sind, verabreicht.

30 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung 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 Metabolic 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);

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

- Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten, wie z.B. Rimonabant, SR147778 oder solche wie sie in  
10 z. B. EP 0656354, WO 00/15609, 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, WO2004029204,  
15 WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628,  
20 US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 oder WO2005077897 beschrieben sind;

- MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764,  
25 CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184,  
30 WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076 oder WO2004072077 beschrieben sind;

- Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403 oder WO2005075458 beschrieben sind);
- Histamin H3 Rezeptor Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-  
5 imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);
- CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));
- CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);
- 10 Urocortin-Agonisten;
- $\beta$ 3-Agonisten (wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451));
- MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;
- MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761,  
15 A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 oder FR2868780 beschrieben sind);
- 20 CCK-A Agonisten (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), SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180);
- Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);
- gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);
- 25 5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);
- 5-HT<sub>2C</sub> Rezeptor Agonisten (wie z.B. APD-356, BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 oder WO2005082859 beschrieben sind);
- 30 5-HT<sub>6</sub> Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;
- Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);
- Galanin-Rezeptor Antagonisten;

- Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);  
Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));  
Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-  
5 778193 oder solche, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;  
TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);  
entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;  
Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity.  
10 Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);  
DA-Agonisten (Bromocriptin oder Doprexin);  
Lipase/Amylase-Inhibitoren (wie sie z.B. in WO 00/40569 beschrieben sind);  
Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. in US2004/0224997,  
WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 oder  
15 WO2005013907 beschrieben;  
Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solche, wie in WO2004005277  
beschrieben;  
Oxyntomodulin;  
Oleoyl-Estron  
20  
oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B.:  
KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915,  
WO2004018421 oder WO2005092316 beschrieben, verabreicht.
- 25 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 Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder  
30 Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

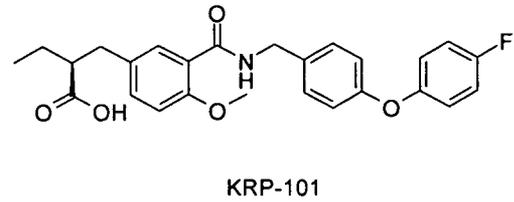
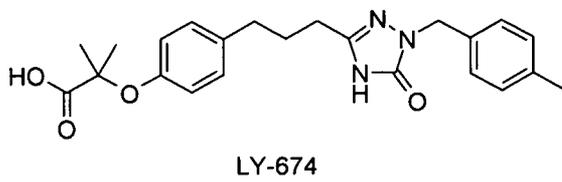
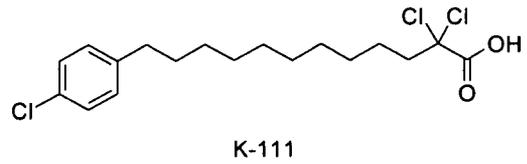
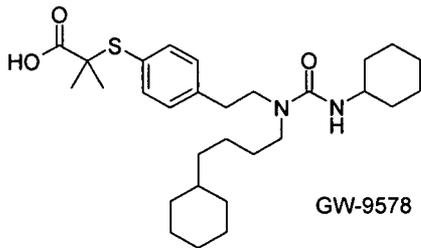
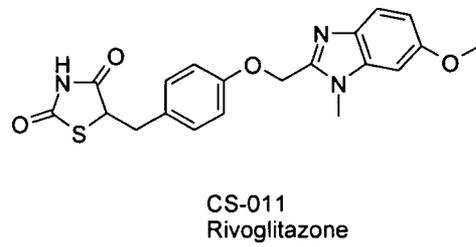
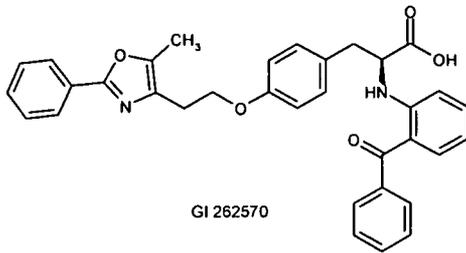
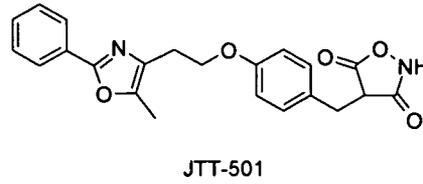
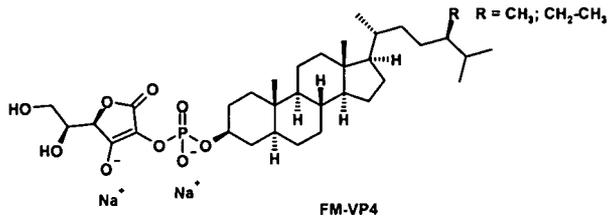
5

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

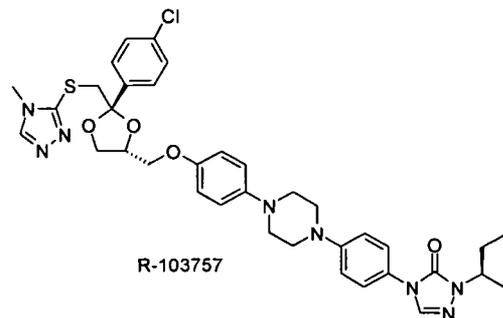
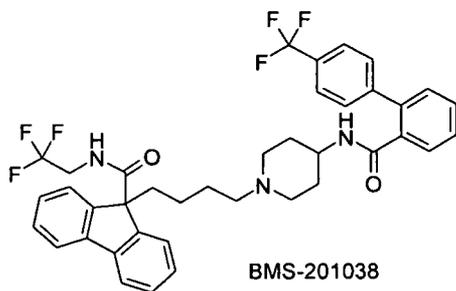
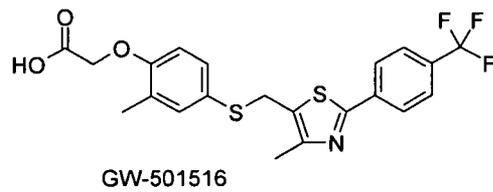
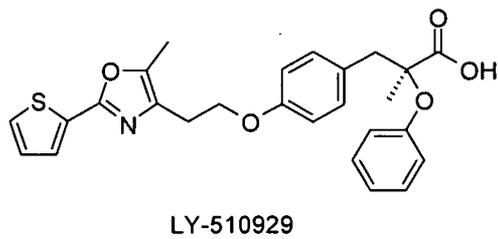
15

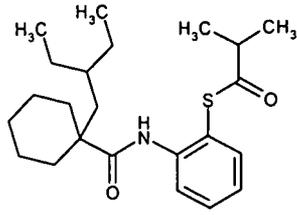
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

20

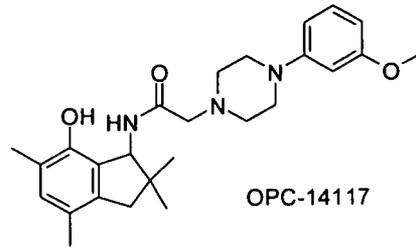


5

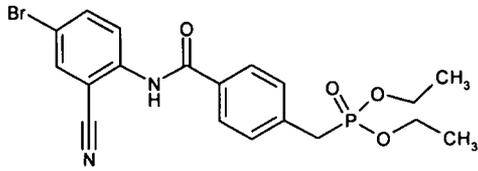




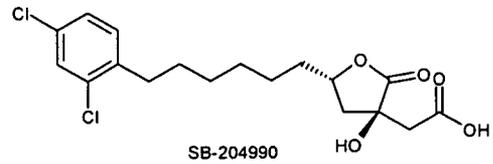
JTT-705



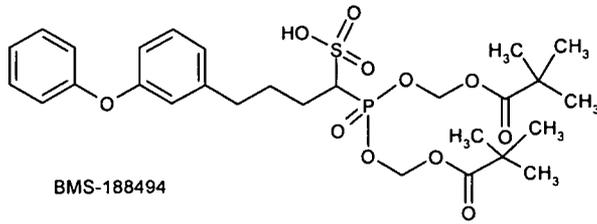
OPC-14117



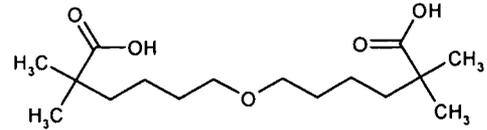
NO-1886



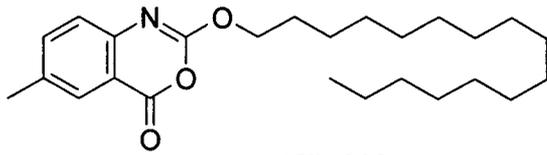
SB-204990



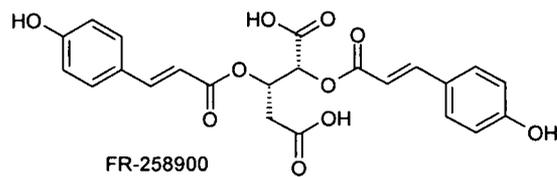
BMS-188494



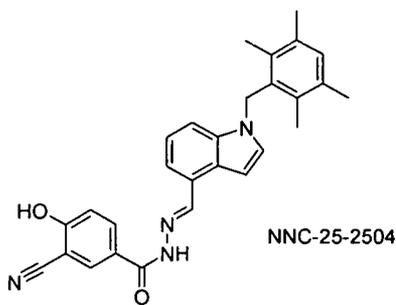
CI-1027



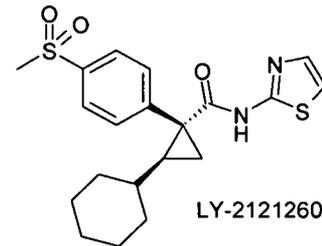
ATL-962



FR-258900

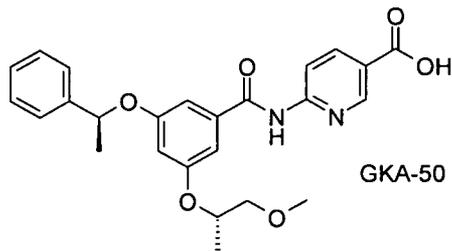


NNC-25-2504

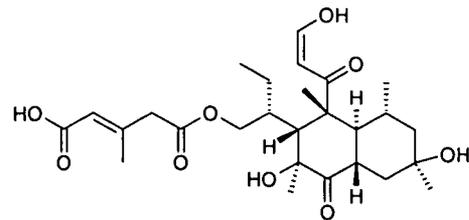


LY-2121260

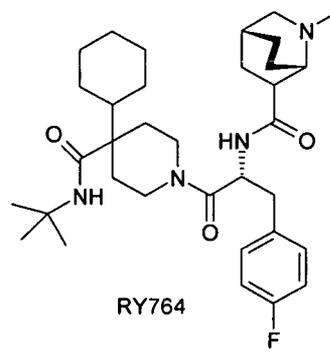
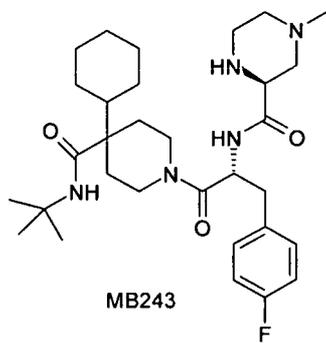
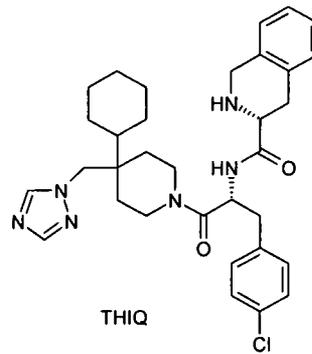
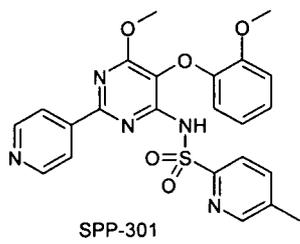
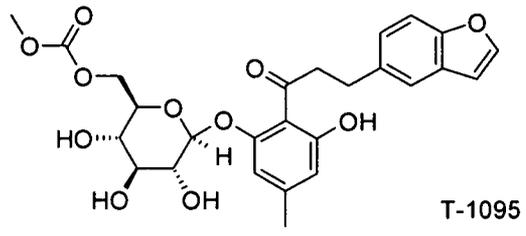
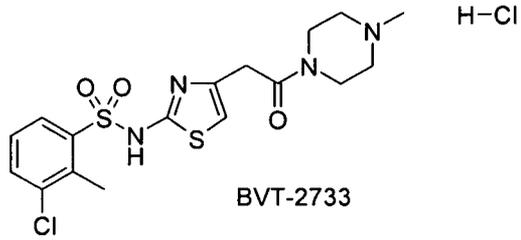
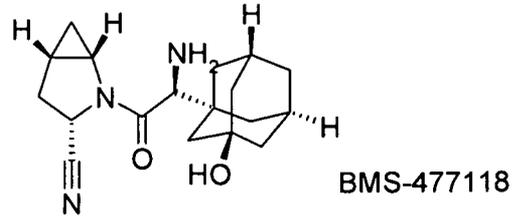
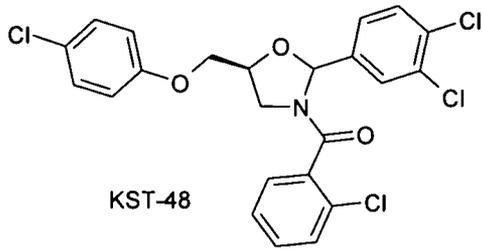
5



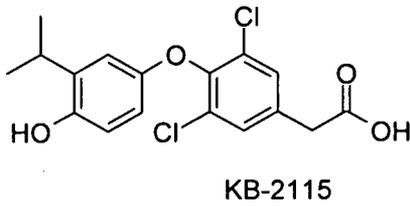
GKA-50



FR-225654







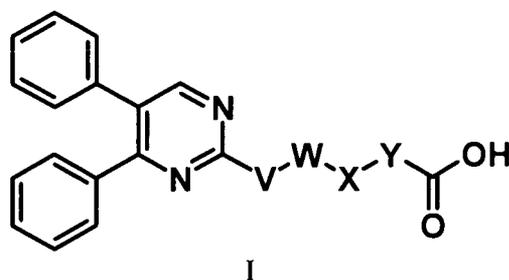
- 5 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

10

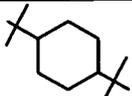
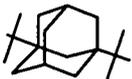
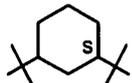
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Tabelle1:

20



Bsp.	V	W	X	Y
1	O	-CH <sub>2</sub> -	 1S, 3R	-
2	O	-CH <sub>2</sub> -	 cis	-
3	O	-CH <sub>2</sub> -	 cis	-

Bsp.	V	W	X	Y
4	O	-CH <sub>2</sub> -	 cis/trans	-
5	S	-		-CH <sub>2</sub> -
6	O	-	 1S	-
7	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	 trans	-
8	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	 trans	-
9	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	 trans	-
10	O	-CH(Et)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	 trans	-

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

In-vitro FLIPR-Assay mit rekombinanten Zellen, die den GPCR GPR40 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<sup>2+</sup> in rekombinanten HEK293 Zellen bestimmt, die den GPCR GPR40 exprimierten.
- Für die Untersuchungen wurden Zellen in 96-well-Mikrotiterplatten (60000 Zellen/well)
- 10 ausgesät und übernacht wachsen gelassen. Das Medium wurde entfernt und die Zellen in 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<sup>2+</sup>-Konzentration im FLIPR-Gerät gemessen. Ergebnisse wurden als prozentuale Änderung

relativ zur Kontrolle dargestellt (0 %: keine Testsubstanz addiert; 100 %: 10  $\mu$ M Referenzagonist Linolsäure addiert).

Tabelle 2: Biologische Aktivität

5

Bsp.	% Aktivierung @ 100 $\mu$ M
1	74
2	91
3	76
4	96
5	64
6	66
7	101
8	105
9	101
10	5

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität am GPR40 Rezeptor erhöhen 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 422, 173-176).

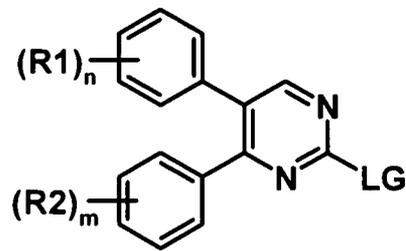
10

Die Verbindungen der Formel I können auch eine entsprechende Wirkung auf den GPR120 Rezeptor zeigen.

15

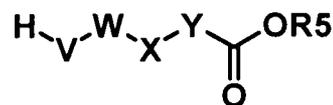
Die Verbindungen der Formel I lassen sich dadurch herstellen, dass man geeignete Ausgangsstoffe der Formel II

20



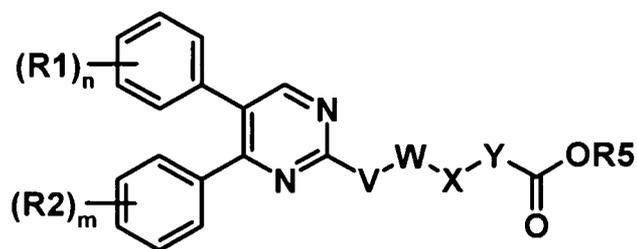
II

wobei LG eine Austrittsgruppe wie zum Beispiel Halogen, O-Mesylat, O-Tosylat, O-Triflat  
 5 oder SO<sub>2</sub>Me bedeuten kann und n, m, R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, mit  
 Verbindungen der Formel III,



III

10 wobei OR5 eine geeignete Schutzgruppe für Ester und V ein Sauerstoff- oder Schwefelatom  
 darstellt und W, X und Y die oben genannten Bedeutungen haben, unter Einfluss geeigneter  
 anorganischer und organischer Basen wie zum Beispiel Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH, DBU,  
 DBN oder Kalium-tert-butylat in einem geeigneten Lösungsmittel wie zum Beispiel  
 15 Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Toluol oder Tetrahydrofuran zu Verbindungen der  
 Formel IV umsetzt.

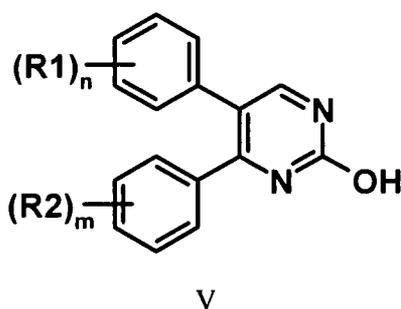


IV

20 Verbindungen der allgemeinen Formel IV in denen V ein Schwefelatom darstellt können nach  
 Literatur-bekanntem Methoden zu Sulfoxiden oder Sulfonen oxidiert werden.

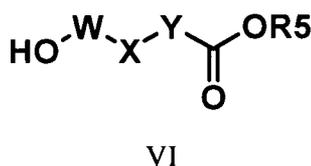
Wenn die Esterschutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen nicht abgespalten wurde, wird anschließend die Esterschutzgruppe nach Literatur-bekanntem Verfahren abgespalten und man erhält die Verbindungen der Formel I.

- 5 Die Verbindungen der Formel I, in denen V einem Sauerstoffatom entspricht, lassen sich auch dadurch herstellen, dass man geeignete Ausgangsstoffe der Formel V (die Synthesen sind in der Literatur hinreichend bekannt),



10

wobei R1 und R2 die oben genannten Bedeutungen haben, mit Alkoholen der allgemeinen Formel VI



15

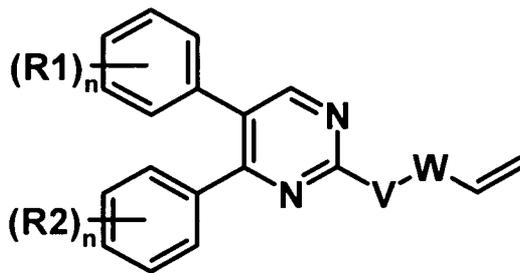
- unter Mitsunobu-Bedingungen (O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1-28) zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV, worin V ein Sauerstoffatom bedeutet, umsetzt. Unter Mitsunobu-  
 20 Bedingungen versteht man auch die Verwendung von perfluorierten Triphenylphosphin und Perfluor-azo-dicarboxylat-Varianten, die erst in späterer Literatur bekannt wurden (S. Dandapani, D.P. Curran, Tetrahedron 2002, 58 (20), 3855-3864). Die anschließende Esterspaltung zu Verbindungen der Formel I erfolgt nach Literatur-bekanntem Methoden.

- 25 Zusätzlich können Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX



IX

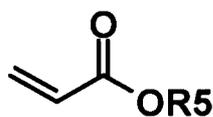
in Gegenwart von geeigneten Basen, wie zum Beispiel  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaH}$ , DBU,  
 5 DBN oder Kalium-tert-butylat in einem geeigneten Lösungsmittel wie zum Beispiel  
 Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan oder Tetrahydrofuran zu Verbindungen der  
 Formel X umgesetzt werden.



X

10

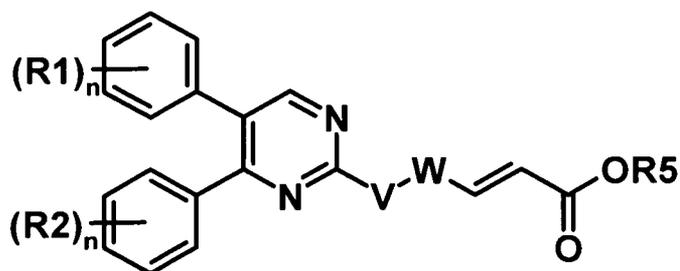
Verbindungen der allgemeinen Formel X können in chlorierten Lösungsmitteln wie zum  
 Beispiel Di-, Tri und Tetrachlormethan in Gegenwart von Ruthenium- oder Molybdän-haltigen  
 Metathese-Katalysatoren mit Acrylsäureestern der allgemeinen Formel XI



15

XI

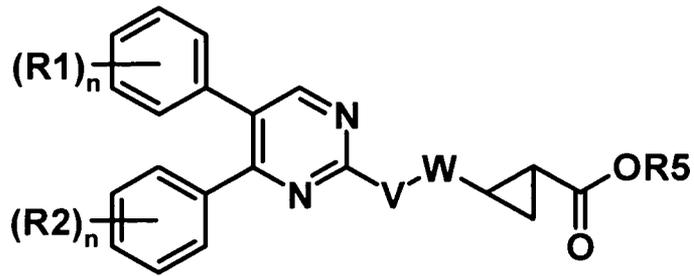
zu Verbindungen der allgemeinen Formel XII umgesetzt werden.



20

XII

Die Cyclopropanierung des Acrylesters kann nach Literatur-bekannten Methoden, wie zum Beispiel mit Trimethylsulfoxonium Iodid in Dimethylsulfoxid und Natriumhydrid als Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIII durchgeführt werden.

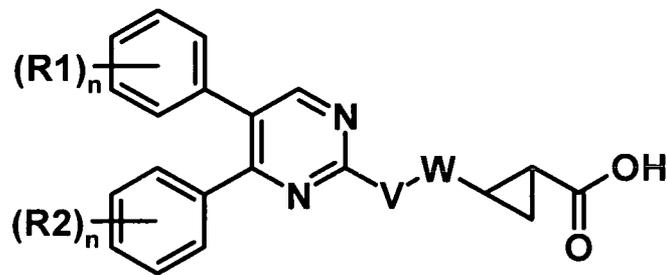


5

XIII

Spaltung des jeweiligen Esters nach Standardmethoden führt zu Verbindungen der allgemeinen Formel XIV.

10



XIV

15 Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

## Experimenteller Teil:

## Beispiel 1

5 (1S,3R)-3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxymethyl)-cyclohexancarbonsäure

Zu einer Lösung von 178 mg (1,03 mmol) (1S,3R)-3-Hydroxymethyl-cyclohexancarbonsäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid gab man bei 0 °C 94 mg (2,34 mmol)

Natriumhydrid (Suspension in Öl). Nach 30 Minuten wurde eine Lösung von 250 mg (0,94 mmol) 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin in 2 ml Dimethylformamid zugegeben. Man ließ das

10 Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und erhitze anschließend für 2 Stunden auf 60 °C. Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und Dichlormethan versetzt. Nach Ansäuern mit 1 n HCl wurde die wässrige Phase mit

Dichlormethan extrahiert, getrocknet und eingeeengt. Das Rohgemisch wurde über Kieselgel mit Heptan/Essigester (Gradient 0 % auf 25 % in 40 Minuten, dann 20 Minuten isokratisch)

15 gereinigt. Man erhielt 55 mg (15 %) des gewünschten Produktes.

MS:  $m/z = 775,6$  (2M-H).

## Beispiel 2

20

cis-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxymethyl)-cyclohexancarbonsäure

Aus cis-4-Hydroxymethyl-cyclohexan-1-carbonsäuremethylester und 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin erhielt man analog Beispiel 1 cis-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxymethyl)-cyclohexancarbonsäure.

25 MS:  $m/z = 775,6$  (2M-H).

## Beispiel 3

30 cis-3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxymethyl)-cyclopentancarbonsäure

F-36009-136-A

Aus cis-3-Hydroxymethyl-cyclopentan-1-carbonsäuremethylester und 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin erhielt man analog Beispiel 1 cis-3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxymethyl)-cyclopentancarbonsäure.

MS:  $m/z = 747,5$  (2M-H).

5

#### Beispiel 4

Cis/trans-4-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxymethyl)-cyclohexancarbonsäure

10 F-36141-087-1

316 mg (2 mmol) cis/trans-4-Hydroxymethylcyclohexancarbonsäure wurden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 120 mg (3 mmol, 60 %) Natriumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurden 266 mg (1 mmol) 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin zugegeben. Nach 48 Stunden bei 90 °C wurde evaporiert und in Essigester aufgenommen. Man wusch mit

15 halbgesättigter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und gesättigter Natriumdihydrogenphosphat Lösung. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit einem Gradienten Heptan zu Heptan/Essigester (1:1) gereinigt. Man erhielt 30 mg (8 %) des gewünschten Produktes.

MS:  $m/z = 389,2$  (M+H).

20

#### Beispiel 5

[3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-adamantan-1-yl]-essigsäure

25 F-36141-090-1

125 mg (0,55 mmol) (3-Mercapto-adamantan-1-yl)-essigsäure in 2 ml Dimethylformamid wurden mit 123 µl DBU (0,83 mmol) und 72 mg (0,27 mmol) 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin versetzt und 4 Stunden bei 70 °C und 2 Stunden bei 90 °C gerührt. Die Mischung wurde durch präparative HPLC (Methode A) gereinigt. Man erhielt 55 mg (45 %) des gewünschten

30

Produktes.

MS:  $m/z = 457,4$  (M+H).

## Beispiel 6

(1S)-3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-cyclohexancarbonsäure

(1S)-3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester

- 5 Zu einer Lösung von 280 mg (1,76 mmol) (1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonsäuremethylester in 2 ml Tetrahydrofuran gab man 1,5 g (2,12 mmol) Diphenylperfluordecylphosphin. Nach 30 Minuten wurden 525 mg (2,12 mmol) 4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ol und 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben und erneut 30 Minuten gerührt. Eine Lösung von 1,77 g (2,12 mmol) Bis-(perfluorononyl)-azodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran wurde
- 10 langsam zugetropft (exotherme Reaktion!) und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 1 ml Dimethylformamid konnte die Suspension nicht in Lösung gebracht werden. Das Reaktionsgemisch wurde abgesaugt (Niederschlag entspricht 408 mg 4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ol). Das Filtrat wurde zweimal über eine FluoroFlash-Kartusche filtriert, mit Methanol/Wasser = 4/1 gewaschen und das Filtrat wurde eingeeengt. Der Rückstand wurde über
- 15 eine Kieselgelsäule getrennt (Heptan/Essigester, 10 Minuten 100 % Heptan, Gradient von 0 % auf 45 % Essigester in 45 Minuten). Man erhielt 28 mg (4 %) des gewünschten Produktes.  
MS:  $m/z = 389,1$  (M+H).

(1S)-3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-cyclohexancarbonsäure

- 20 28 mg (0,07 mmol) (1S)-3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester wurden mit 360  $\mu$ l Tetrahydrofuran und 360  $\mu$ l 1 n wässriger Lithiumhydroxidlösung versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 17 mg (64 %) des
- 25 gewünschten Produktes.  
MS:  $m/z = 375,5$  (M+H).

## Beispiel 7

## 2-[5-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure

## Thioessigsäure-S-6-heptenylester

5

3,4 g (19,2 mmol) 6-Heptenyl-1-bromid in 15 ml Dimethylformamid wurden mit 2,4 g (21 mmol) Kaliumthioacetat versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man nahm in 50 ml MTBE auf und wusch mit gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingeeengt und der Rückstand ohne Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

10

## 2-Hept-6-enylsulfanyl-4,5-diphenylpyrimidin

Das Rohprodukt Thioessigsäure-S-6-heptenylester wurde in 80 ml Methanol gelöst und entgast. Nach Zugabe von 2,7 g (20 mmol) Kaliumcarbonat wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt.

15

In 45 ml entgastem Dimethylformamid wurden 3,2 g (12 mmol) 2-Chlor-4,5-diphenylpyrimidin gelöst und zu dem Rückstand gegeben. Man rührte 18 Stunden bei Raumtemperatur, nahm in 200 ml MTBE auf und wusch mit gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel mit Heptan/Essigester (10:1) gereinigt. Man erhielt 2,9 g (67 %) des gewünschten Produktes.

20

MS:  $m/z = 361,5$  (M+H).

## (8-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-okt-2-ensäure-tert-butylester

361 mg (1 mmol) 2-Hept-6-enylsulfanyl-4,5-diphenylpyrimidin und 384 mg (3 mmol) Acrylsäure-tert-butylester in 3 ml Dichlormethan werden sorgfältig entgast, mit 80 mg Grubbs II Katalysator versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Evaporation der flüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand über Kieselgel mit Heptan/Essigester (10:1) gereinigt. Man erhielt 346 mg (75 %) des gewünschten Produktes.

30

MS:  $m/z = 461,6$  (M+H).

## 2-[5-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure-tert-butylester

148 mg (0,675 mmol, 1,35 eq.) Trimethylsulfoxoniumiodid in 3 ml Dimethylsulfoxid wurden mit 26 mg Natriumhydrid (60 %) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. (8-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-okt-2-ensäure-tert-butylester gelöst in 1 ml Dimethylsulfoxid wurden zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man nahm in Essigester auf, wusch mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknete über Natriumsulfat. Der Rückstand wurde nach dem Einengen über Kieselgel mit Heptan/Essigester (10:1) gereinigt. Man erhielt 96 mg (40 %) des gewünschten Produktes.

10 MS:  $m/z = 475,7$  (M+H).

## 2-[5-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure

96 mg (0,2 mmol) 2-[5-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure-tert-butylester wurden in einer Mischung aus 2 ml Dichlormethan und 2 ml TFA gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum wurde der Rückstand durch präparative HPLC (Methode A) gereinigt. Man erhielt 60 mg (87 %) des gewünschten Produktes.

MS:  $m/z = 419,14$  (M+H).

20

## Beispiel 8

## 2-[5-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure

25 F-36341-084-1

Aus 5-Hexenyl-1-bromid und 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin erhielt man analog zu Beispiel 7 2-[5-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure.

MS:  $m/z = 405,13$  (M+H).

30

## Beispiel 9

2-[4-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-butyl]-cyclopropancarbonsäure

F-36341-088-1

## 5 2-Hex-5-enyloxy-4,5-diphenyl-pyrimidin

1,50 g (15 mmol) 5-Hexen-1-ol gelöst in 30 ml Dioxan wurden mit 600 mg (60 %, 15 mmol) Natriumhydrid versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1,7 g (7,5 mmol) 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

10 Nach Aufnehmen in MTBE und Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und evaporiert. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Heptan/Essigester (15:1) gereinigt. Man erhielt 1,93 g (77 %) des gewünschten Produktes.  
MS:  $m/z = 331,1$  (M+H).

15 Analog Beispiel 7 erhielt man weiter 2-[4-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-butyl]-cyclopropancarbonsäure.

MS:  $m/z = 389,1$  (M+H).

## 20 Beispiel 10

2-[3-(4,5-Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure

F-36341-095-1

Aus 6-Hepten-1-ol und 2-Chlor-4,5-diphenyl-pyrimidin erhielt man analog Beispiel 9 2-[3-(4,5-  
25 Diphenyl-pyrimidin-2-yloxy)-pentyl]-cyclopropancarbonsäure.

MS:  $m/z = 403,6$  (M+H).

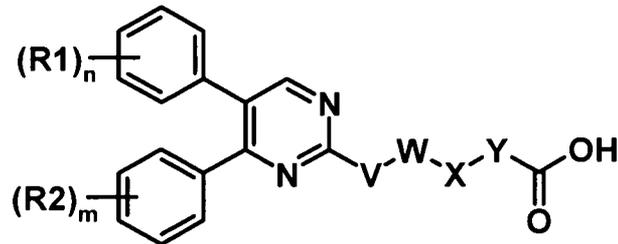
## Methode A:

Stationäre Phase: Col YMC Jsphere 33 x 2  
30 Gradient: (ACN + 0,05 % TFA):(H<sub>2</sub>O + 0,05 % TFA)  
5:95 (0 min) auf 95:5 (3,4 min) auf 95:5 (4,4 min)  
Fluss 1 ml/min

## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

- 10 R1, R2 unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- 15 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- 20 V O, S, SO oder SO<sub>2</sub>;
- W Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R<sub>3</sub> substituiert sein können;
- 25 X mono-, bi- oder tricyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring, wobei der Cycloalkylring ein oder mehrfach mit R<sub>4</sub> substituiert sein kann;
- 30 Y Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R<sub>3</sub> substituiert sein können;

R3 NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein können;

5 R4 F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

10

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

15 R1, R2 unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;

20 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;

25 V O, S oder SO;

W Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R3 substituiert sein können;

30

X mono-, bi- oder tricyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring, wobei der Cycloalkylring ein oder mehrfach mit R4 substituiert sein kann;

- Y Bindung, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylen oder (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkinylen, wobei Alkylen, Alkenylen und Alkinylen ein oder mehrfach mit R<sub>3</sub> substituiert sein können;
- 5 R<sub>3</sub> NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, F, Cl, Br, CN, OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein können;
- R<sub>4</sub> F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder  
10 mehrfach mit F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

- 15 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> unabhängig von einander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>;
- 20 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- m 0, 1, 2, 3, 4 oder 5;
- 25 V O oder S;
- W Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen;
- X mono-, bi- oder tricyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring, wobei der Cycloalkylring  
30 ein oder mehrfach mit R<sub>4</sub> substituiert sein kann;
- Y Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen;

R4 F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

5

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

10 R1, R2 unabhängig voneinander (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, OH, CN, F, Cl, Br, O-Phenyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder OCH<sub>3</sub>;

n 0;

m 0;

15

V O oder S;

W Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylen;

20 X mono- oder bicyclischer (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-Cycloalkylring;

Y Bindung oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

25

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Arzneimittel.

30

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren
- 5 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, MTP-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-
- 10 Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen
- 15 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-
- 20 Dehydrogenase-1, 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 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-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-
- 25 Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, CB1-Rezeptor Antagonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten,
- 30 Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten oder Amphetamine enthält.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Diabetes.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Erhöhung der Insulinausschüttung.
- 10 12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/003803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D239/34 A61K31/513 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
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, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/029204 A (MERCK & CO INC [US]; KOPKA IHOR E [US]; LI BING [US]; HAGMANN WILLIAM) 8 April 2004 (2004-04-08) cited in the application Seite 43, Zeilen 23-31. page 39, line 29 - line 32; claims 1-10,22; example 70	1-12
A	US 5 366 982 A (DEREU NORBERT [FR] ET AL) 22 November 1994 (1994-11-22) the whole document	1-12

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

27 July 2007

Date of mailing of the international search report

06/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Von Daacke, Axel

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2007/003803
---

Patent document cited in search report	A	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004029204	A	08-04-2004		AU 2003275242 A1	19-04-2004
				CA 2499497 A1	08-04-2004
				EP 1546115 A2	29-06-2005
				JP 2006510597 T	30-03-2006
US 5366982	A	22-11-1994		AU 8194891 A	18-02-1992
				CA 2087848 A1	25-01-1992
				WO 9201675 A2	06-02-1992
				EP 0540604 A1	12-05-1993
				FI 930256 A	22-01-1993
				FR 2665159 A1	31-01-1992
				HU 68663 A2	28-07-1995
				IE 912589 A1	29-01-1992
				JP 5508845 T	09-12-1993
				PT 98438 A	29-05-1992
				ZA 9105759 A	27-05-1992

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/003803

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> INV. C07D239/34 A61K31/513 A61P3/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) 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, BEILSTEIN Data, WPI Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/029204 A (MERCK & CO INC [US]; KOPKA IHOR E [US]; LI BING [US]; HAGMANN WILLIAM) 8. April 2004 (2004-04-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 43, Zeilen 23-31. Seite 39, Zeile 29 - Zeile 32; Ansprüche 1-10,22; Beispiel 70	1-12
A	US 5 366 982 A (DEREU NORBERT [FR] ET AL) 22. November 1994 (1994-11-22) das ganze Dokument	1-12
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> 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 27. Juli 2007		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 06/08/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, Axel

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/003803

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004029204 A	08-04-2004	AU 2003275242 A1	19-04-2004
		CA 2499497 A1	08-04-2004
		EP 1546115 A2	29-06-2005
		JP 2006510597 T	30-03-2006
US 5366982 A	22-11-1994	AU 8194891 A	18-02-1992
		CA 2087848 A1	25-01-1992
		WO 9201675 A2	06-02-1992
		EP 0540604 A1	12-05-1993
		FI 930256 A	22-01-1993
		FR 2665159 A1	31-01-1992
		HU 68663 A2	28-07-1995
		IE 912589 A1	29-01-1992
		JP 5508845 T	09-12-1993
		PT 98438 A	29-05-1992
		ZA 9105759 A	27-05-1992