

(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
2. April 2009 (02.04.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/039943 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 233/56 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07C 233/88 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)

am Main (DE). **KUHLMANN, Johanna** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BARTOSCHEK, Stefan** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/007218

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. September 2008 (04.09.2008)

(74) **Anwalt: FISCHER, Hans-Jürgen**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patentabteilung, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
07291132.4 21. September 2007 (21.09.2007) EP

(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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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**

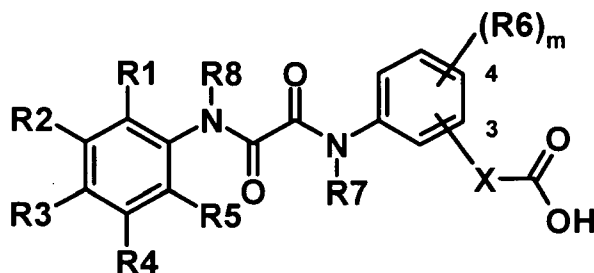
(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **DEFOSSA, Elisabeth** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KLABUNDE, Thomas** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **DIETRICH, Viktoria** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,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

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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

(54) **Title:** (CARBOXYLALKYLENE-PHENYL)-PHENYL-OXALAMIDES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, AND USE OF SAME AS A MEDICAMENT

(54) **Bezeichnung:** (CARBOXYLALKYLEN-PHENYL)-PHENYL-OXALAMIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to bis-phenyl-oxalamides and the physiologically compatible salts thereof. The invention also relates to compounds of formula (I), wherein R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, m and X have the cited designations, and to the physiologically compatible salts thereof. The compounds are suitable, for example, for the treatment of diabetes.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft Bis-phenyl-oxalamide sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, m und X die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Diabetes.

WO 2009/039943 A1

Beschreibung

(Carboxylalkylen-phenyl)-phenyl-oxalamide, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

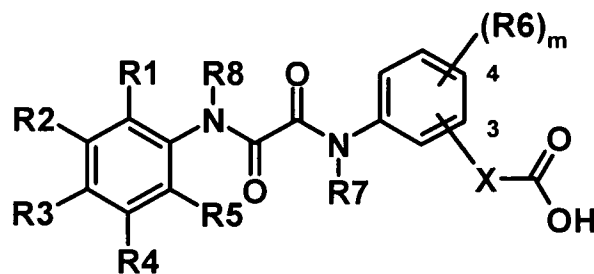
5

Die Erfindung betrifft (Carboxylalkylen-phenyl)-phenyl-oxalamide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik beschrieben (siehe
10 US2005/0124667) sowie deren Verwendung als Antithrombotika.

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

R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OH, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃,
25 Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl,
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H,
SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyll, wobei Alkyl und Phenyl ein oder
mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;

- R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- 5
- R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- 10
- R7, R8 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen ein oder mehrfach mit R₁₁ substituiert sein kann;
- m 0, 1, 2, 3 oder 4;
- R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- 20
- R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R₆ substituiert sein kann;
- 25
- R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, SCH₃, SCF₃, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H oder SO₂NR₉R₁₀;
- 30

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- 5 R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12 substituiert sein;
- 10 R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12 substituiert sein;
- R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- R7, R8 H;
- 20 X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen ein oder mehrfach mit R11 substituiert sein kann:
- m 0;
- 25 R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R6 substituiert sein kann;
- 30 R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5

R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

10

R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

15

R7, R8 H;

X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen, ein oder mehrfach mit R11 substituiert sein kann;

m 0;

20

R11 (C₂-C₆)-Alkinyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

25 Weiter besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

30

R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R7, R8 H;

5

X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei X in der 4-Position an den Ring gebunden ist;

m 0;

10 und deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

15

R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OH, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyll, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;

20

R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyll, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;

25

R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyll, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;

30

- R7, R8 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen, ein oder mehrfach mit R11 substituiert sein kann
- 5 m 0, 1, 2, 3 oder 4;
- R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- 10 R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R6 substituiert sein kann;
- R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-
15 Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-
Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, SCH₃, SCF₃, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl,
20 SO₃H oder SO₂NR₉R₁₀;

20

und deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin ein oder
25 mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

- R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-
C₆)-Alkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12
substituiert sein;

30

- R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12 substituiert sein;
- 5 R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- 10 R7, R8 H;
- X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen, ein oder mehrfach mit R11 substituiert sein kann
- 15 m 0;
- R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R6 substituiert sein kann;
- 20 R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;
- 25

und deren physiologisch verträgliche Salze.

- 30 In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

- R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;
- 5 R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;
- R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R7, R8 H;
- X (C₂-C₃)-Alkylen;
- m 0;
- 15

und deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin ein oder
20 mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

- R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 25 R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;
- R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 30 R7, R8 H;
- X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei X in der 4-Position an den Ring gebunden ist;

m 0;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

5

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin X $-(CH_2)_2-$ bedeutet.

10 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin X $-(CH_2)_3-$ bedeutet .

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin die Gruppe $-X-COOH$ in 3-Position am Ring gebunden ist.

15 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin die Gruppe $-X-COOH$ in 4-Position am Ring gebunden ist.

20 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.

Die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Alkylenreste in den Resten X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 und R12 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

30 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.

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

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

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

20 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.

25

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.

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

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

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

- 15 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 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
20 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 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 Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass 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
5
10
15
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
15
Hilfsstoffen gemischt werden.

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

20

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten
5 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
10 werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt
15 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
20 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.

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.

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.

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammen-
5 setzungen 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 ge-
eignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als
10 eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical
Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt
werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

15 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 12 genannt sind; alle
Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 1 genannt sind; alle
Lipidsenker, die in der Roten Liste 2007, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der
erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen
Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann
20 entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von
Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung
vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP
Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001,
offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder Levemir® (insulin detemir) oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera® oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate und GLP-1 Agonisten wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 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), BIM-51077, PC-DAC:Exendin-4 (ein Exendin-4 Analogon, welches kovalent an rekombinantes menschliches Albumin gebunden ist), Agonisten wie sie z.B. bei D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943 beschrieben sind, solche wie sie in WO2006124529 beschrieben sind, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

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

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glukagon-Antagonisten, Glukokinaseaktivatoren,

- Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase
- Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
- Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
- GLP-1-Agonisten,
- 5 Kaliumkanalöffner, wie z.B. Pinacidil, Cromakalim, Diazoxid oder solche 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,
- 10 Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),
- Insulin-Sensitizer,
- Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
- Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption,
- 15 Hemmstoffe der 11 β -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 antilipidämische Wirkstoffe,
- 20 Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern,
- Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,
- PPAR- und RXR-Modulatoren (Retinoid X Receptor) und
- Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor (3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A) wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, 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, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) oder mit
10 Verbindungen, wie in WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) oder wie in WO2004097655, WO2004000805, WO2004000804, WO2004000803, WO2002050068, WO2002050060, WO2005047248, WO2006086562,
15 WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163 beschrieben, verabreicht.

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

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.

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

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

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (Rivoglitazon) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
20 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 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.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) alpha Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674 oder solchen wie sie in WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076 beschrieben sind, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat) 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-
15 251, 2005 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) delta Agonisten, wie z.B. GW-501516 oder wie sie in WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-
20 WO2007039178 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) 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, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
5 mit einem MTP-Inhibitor (Microsomal Triglyzerid-Transfer-Protein), wie z.B. Implitapide ,
BMS-201038, R-103757, AS-1552133 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091,
WO2006010423 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
10 mit einem CETP-Inhibitor (Cholesterinestertransferprotein), wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705
oder solchen wie sie in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973,
WO2006072362, WO2006097169, WO2007041494 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder
15 WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE 10
2005 033100.9, WO2007009655-56 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem LDL-Rezeptorinducer (Low-Density-Lipoprotein; siehe US 6,342,512), wie z.B.
HMR1171, HMR1586, oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ABCA1 Expressionsverstärker, wie sie z.B. in WO2006072393 beschrieben, verabreicht.

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

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Omacor®
10 (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 (Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase), wie z.B. Avasimibe oder
15 SMP-797, verabreicht.

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

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.

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

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 oder wie in
WO2005077907, JP2007022943 beschrieben, verabreicht.

10

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
15 mit einem Agonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten; NAR-Agonisten (Nikotinsäurerezeptoragonisten)), wie z.B. Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A oder solchen Verbindungen, wie sie in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532 beschrieben sind,
20 verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des GPR116, wie sie z.B. in WO2006067531, WO2006067532 beschrieben sind, 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.

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

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

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

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

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I mit einer Kombination
20 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.

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 5 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

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

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

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 15 Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem 20 Hemmstoff der Glykogenphosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932 beschrieben, verabreicht.

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

- 5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. R-1511, R-1440, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923, WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, 10 WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847 beschrieben sind, verabreicht.
- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glukoneogenese, wie z. B. FR-225654, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. CS-917 (MB-06322) oder MB-07803 oder 20 solchen wie sie in WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform 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.

- 5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit TNF Agonisten (Tumor necrosis factor) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CRF Agonisten (Corticotropin-Releasing Factor) verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit 5HT Agonisten (Serotonin Reuptake) verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit TR- β -Agonisten (Thyroid Receptor) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528
20 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-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322,
25 SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 oder ein anderes Salz davon oder solchen Verbindungen wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312,

WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821,
PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE
10 2005 012874.2, DE 10 2005 012873.4, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826,
WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006090915, WO2006104356,
5 WO2006127530, WO2006111261, WO2007015767, WO2007024993, WO2007029086
beschrieben sind, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), wie z. B. BVT-2733,
JNJ-25918646, INCB-13739 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999,
WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310,
15 WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208,
WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251,
WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380,
WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546,
WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329,
20 WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908,
WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006,
WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795,
WO2006136502, WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688,

US2007066584, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren
5 der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145 beschrieben sind, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform 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, SAR 7226 und Sergliflozin oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224,
15 WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren
20 des GPR119b, wie sie z. B. in WO2004041274, beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR119, wie sie z. B. in WO2005061489 (PSN-632408), WO2004065380, WO2007003960-62 und WO2007003964 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR120 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren
5 der hormon-sensitiven Lipase (HSL) und/oder Phospholipasen, wie z. B. in WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321, WO2007042178 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) wie z. B. solchen wie in WO199946262,
10 WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691 beschrieben, verabreicht.

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

15

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

20

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, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836,

WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727,
WO2004046117 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
Agonisten des RUP3 Rezeptors, wie z. B. in WO2007035355 beschrieben, verabreicht.
10

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, verabreicht.

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

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glucocorticoidrezeptors (GR), wie sie z. B. in WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 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 Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
- NPY-Antagonisten (Neuropeptid Y) wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);
- 10 NPY-5 Rezeptorantagonisten wie L-152804 oder wie sie z. B. in WO2006001318 beschrieben sind;
- NPY-4-Rezeptorantagonisten wie sie z. B. in WO2007038942 beschrieben sind;
- NPY-2-Rezeptorantagonisten wie sie z. B. in WO2007038943 beschrieben sind;
- 15 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 beschrieben sind;
- Derivate des Peptids Obestatin wie sie WO2006096847 beschrieben sind;
- 20 CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten (wie z.B. Rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 oder Salze davon oder solche Verbindungen wie sie in 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, WO2004035566,
WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837,
US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794,
5 WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728,
WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34,
WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679,
WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897,
WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480,
10 WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704,
WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007016460,
WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721,
WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548,
WO2007047737 beschrieben sind);

15 Cannabinoid Rezeptor 1 / Cannabinoid Rezeptor 2 (CB1/CB2) modulierende Verbindungen wie
sie z.B. in WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737 beschrieben sind;

MC4-Agonisten (Melanocortin-4); 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
20 THIQ, MB243, RY764, 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, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253,
WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077,
WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052
beschrieben sind;

- 5 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, WO2005075458, WO2006067224 beschrieben sind);
Histamin H3 Rezeptor 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
10 WO200064884, WO2005082893, WO2006107661, WO2007003804, WO2007016496,
WO2007020213 beschrieben sind);
Histamin H1 / Histamin H3 Modulatoren, wie z. B. Betahistin bzw. seinem Dihydrochlorid;
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));
- 15 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);
Urocortin-Agonisten;
Agonisten 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 JP2006111553,
20 WO2002038543, WO2007048840-843 beschrieben sind;
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, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie
in WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769,

WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181,
WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027,
FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174,
JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075,
5 WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462,
WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509,
WO2007048802, JP2007091649 beschrieben sind);
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 (WO 99/15525) oder SR-146131
10 (WO 0244150) oder SSR-125180) oder solchen, wie sie in WO2005116034 beschrieben sind;
Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);
gemischte Serotonin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Bupropion) oder feste
Kombinationen von Bupropion mit Naltrexon;
gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);
15 5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO
01/09111);
gemischte Dopamin/Norepinephrin/Acetylcholin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.
Tesofensine);
5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder
20 solche, wie sie in WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423,
WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006077025, WO2006103511
beschrieben sind);
5-HT₆ Rezeptor Modulatoren, wie z.B. E-6837 oder BVT-74316 oder solche wie sie z.B. in
WO2005058858, WO2007054257 beschrieben sind;

- Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);
- Galanin-Rezeptor Antagonisten;
- Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);
- Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));
- 5 Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;
- TRH-Agonisten (Thyrotrophin-releasing hormone, siehe z.B. EP 0 462 884);
- entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;
- 10 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. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
- DA-Agonisten (Dopamine-Agonisten; Bromocriptin, Doprexin);
- Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569);
- 15 Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113 oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538 beschrieben;
- 20 Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in WO2004005277 beschrieben;
- Inhibitoren der Stearoyl-CoA delta9 Desaturase (SCD1) wie sie z.B. in WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501124 beschrieben sind;
- Oxyntomodulin;

Oleoyl-Estron;

oder Agonisten oder partiellen Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B: KB-2115 oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419,

5 WO2007009913, WO2007039125 beschrieben, verabreicht.

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

10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Enzyms SIRT1.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

15 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 ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

20 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

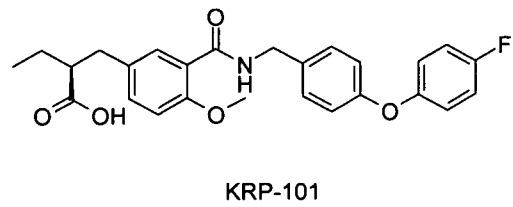
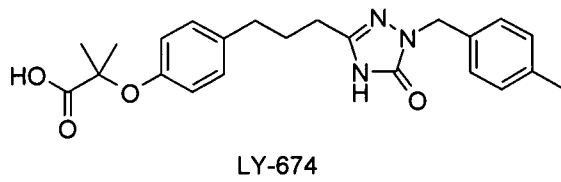
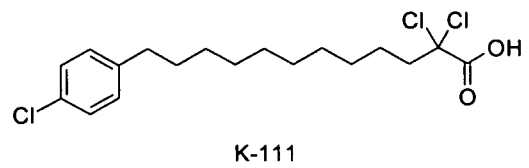
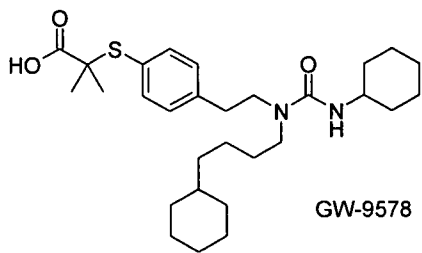
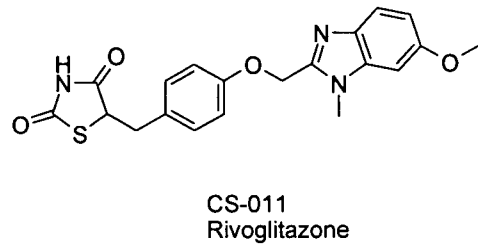
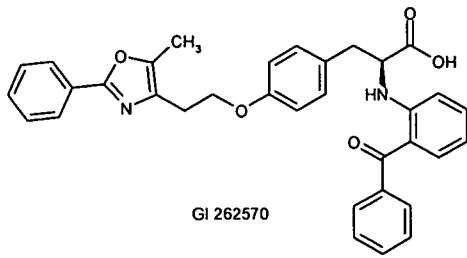
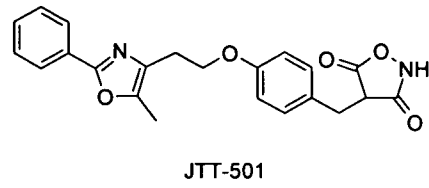
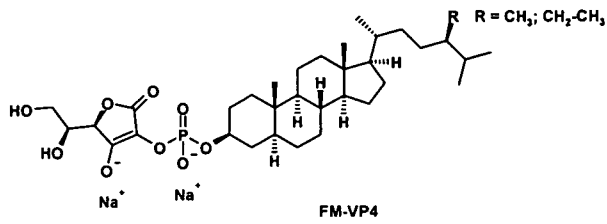
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

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

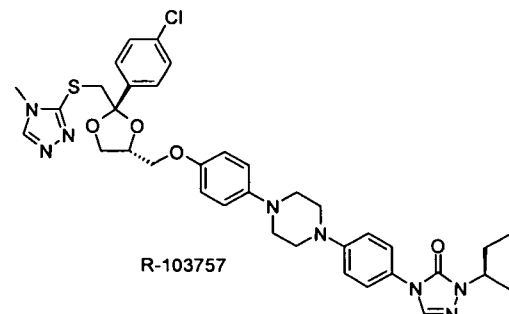
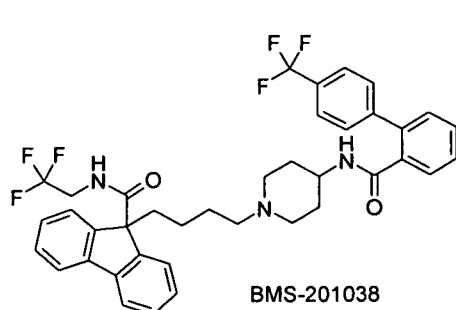
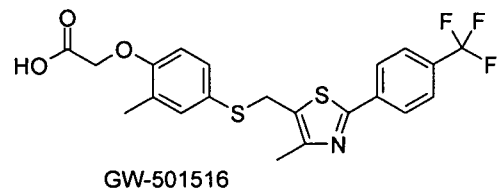
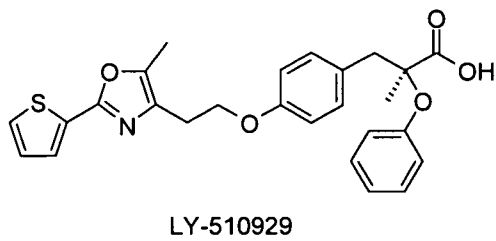
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit

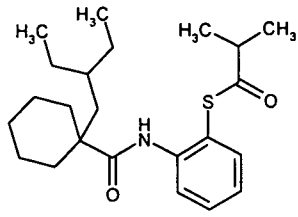
- 5 Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties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

- 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.

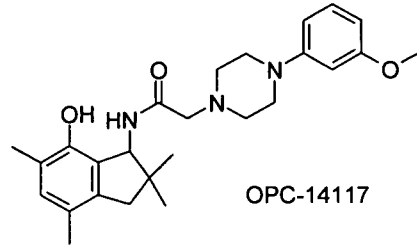


5

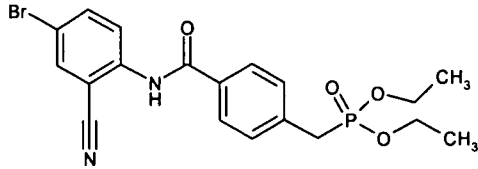




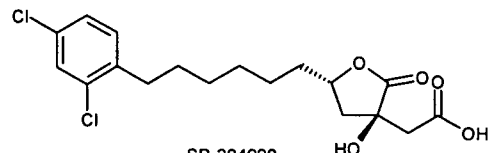
JTT-705



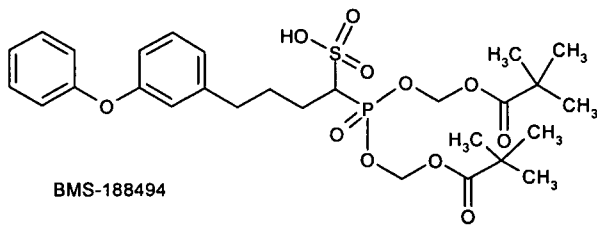
OPC-14117



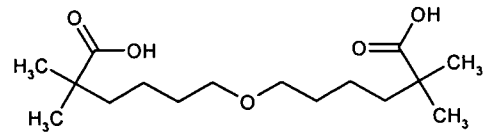
NO-1886



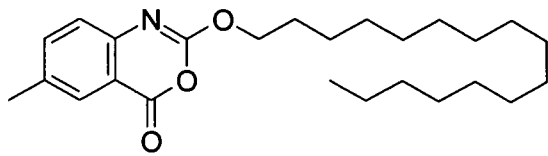
SB-204990



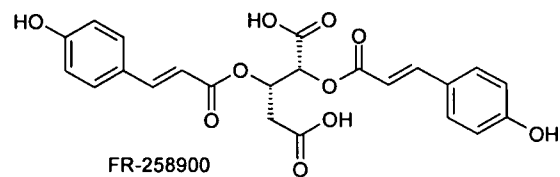
BMS-188494



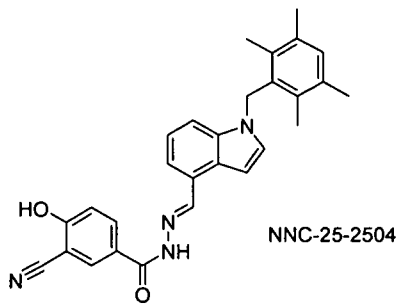
CI-1027



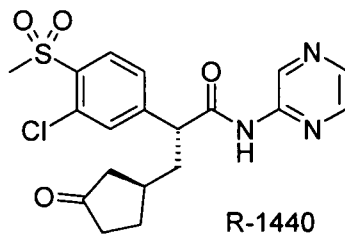
ATL-962



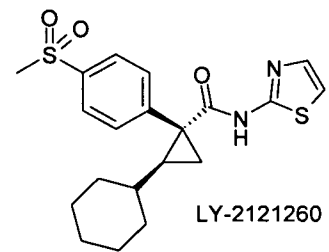
FR-258900



NNC-25-2504

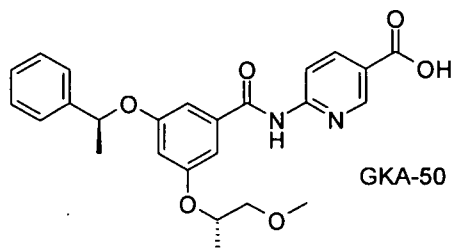


R-1440

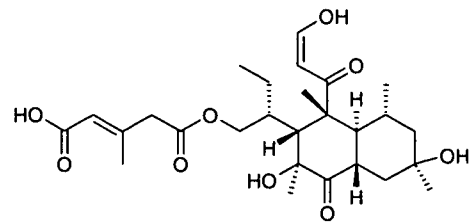


LY-2121260

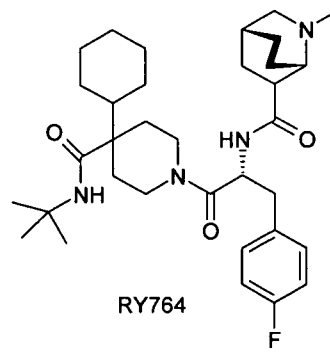
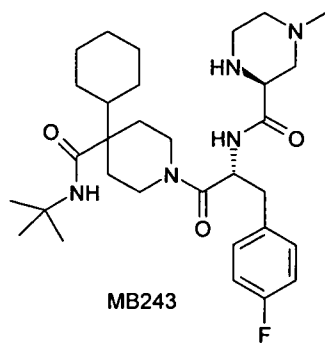
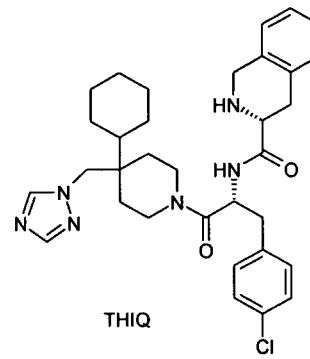
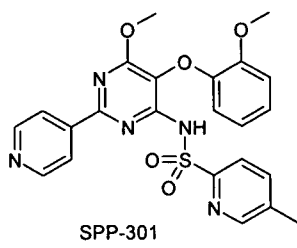
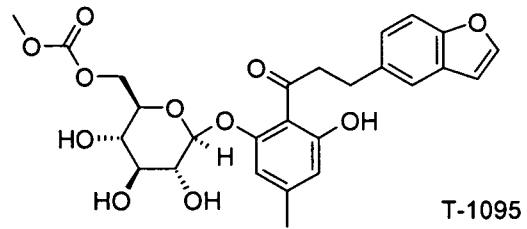
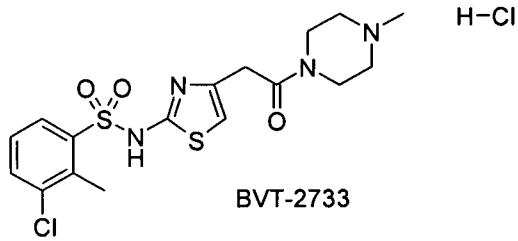
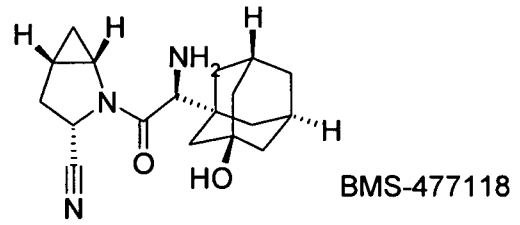
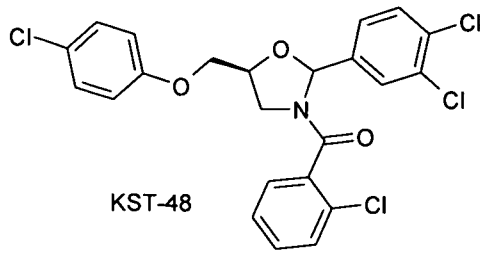
5

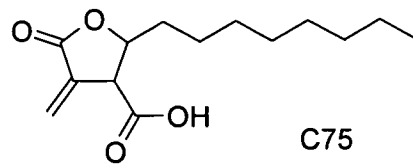
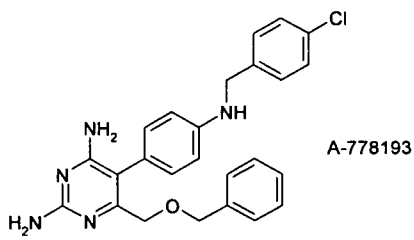
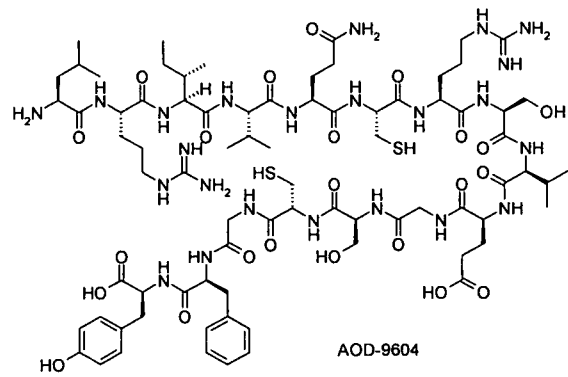
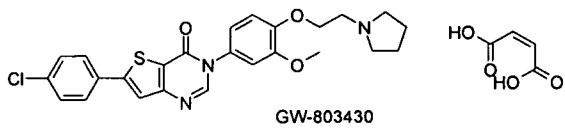
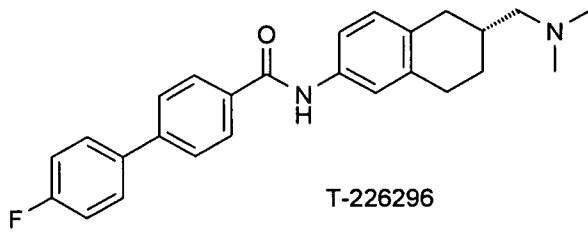
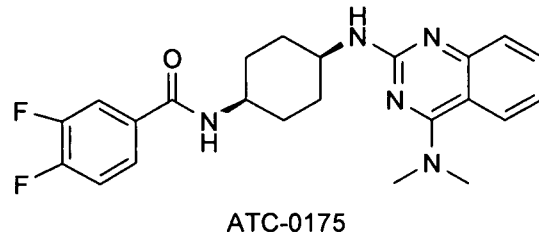
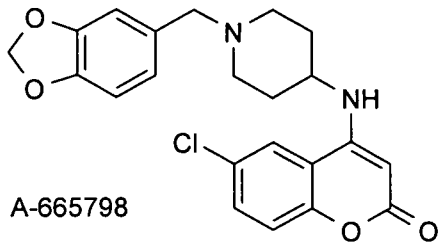
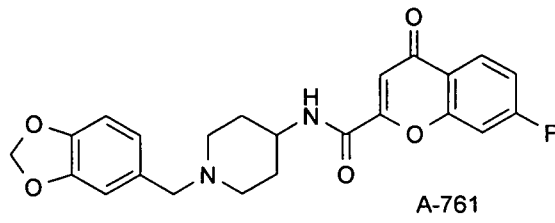
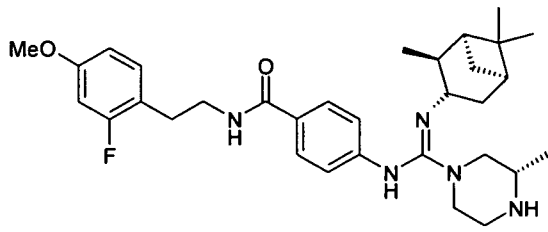


GKA-50

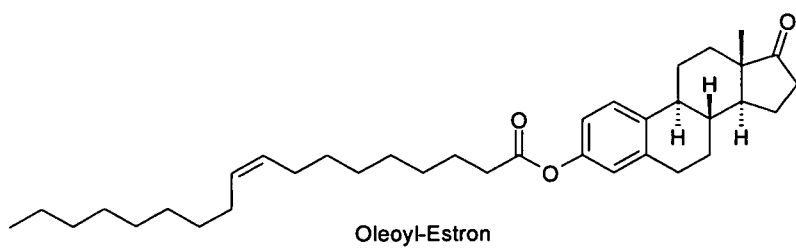


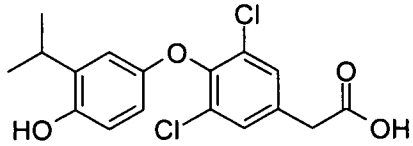
FR-225654



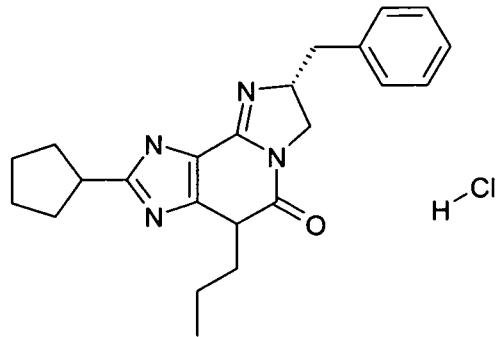


5

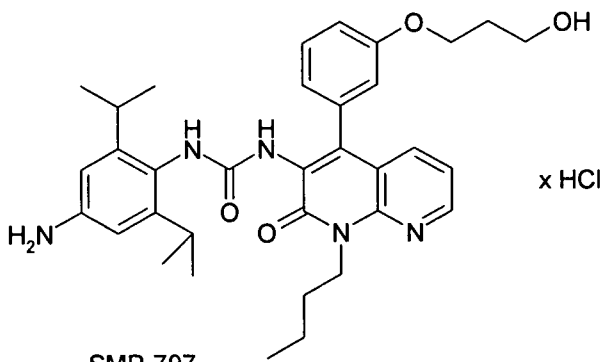




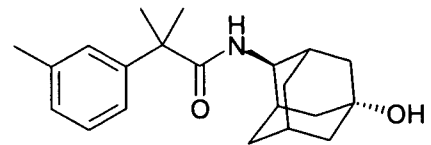
KB-2115



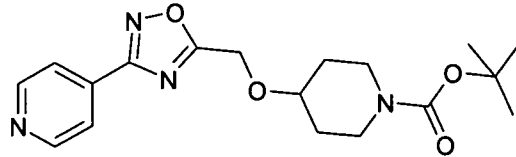
KCP-265



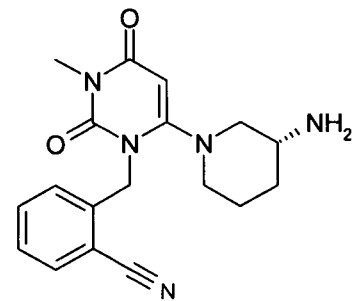
SMP-797



JNJ-25918646

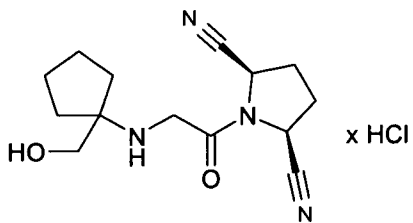


PSN-632408

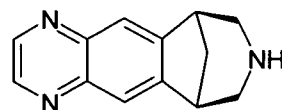


SYR-322

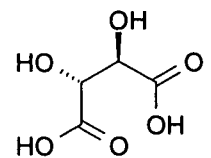
5

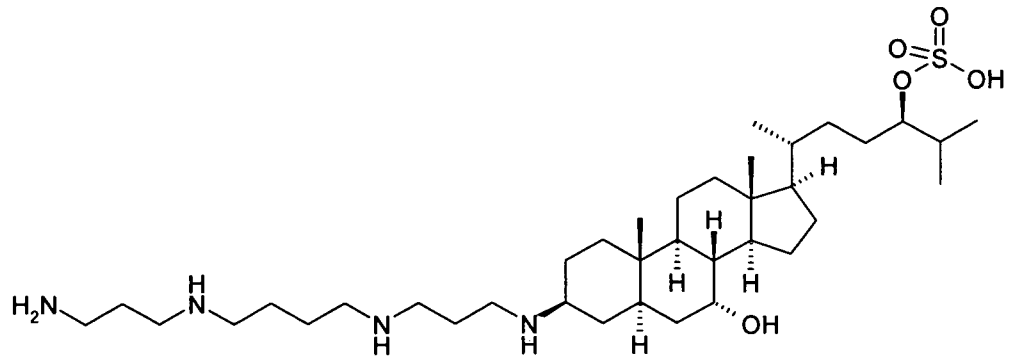


DP-893

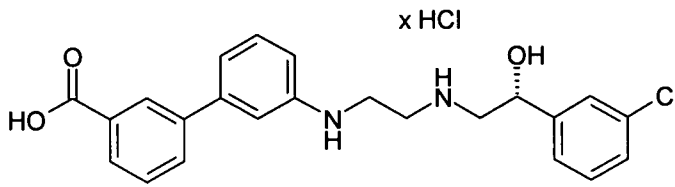


Varenicline Tartrat

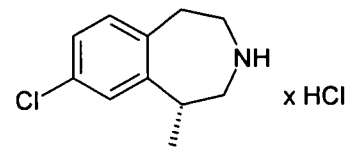




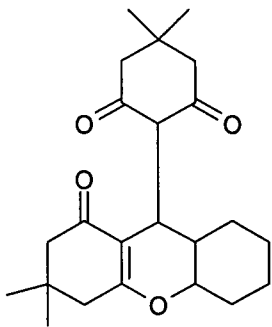
Trodusquemine



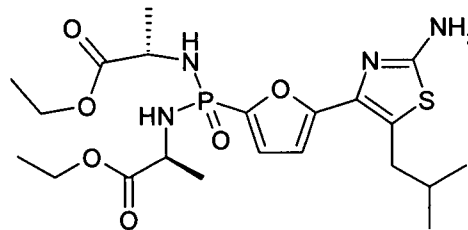
Solabegron



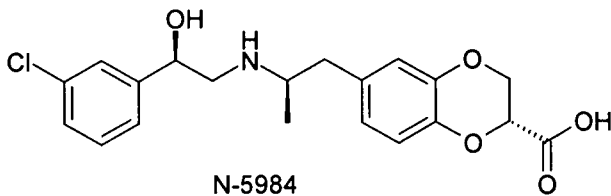
Lorcaserin Hydrochlorid



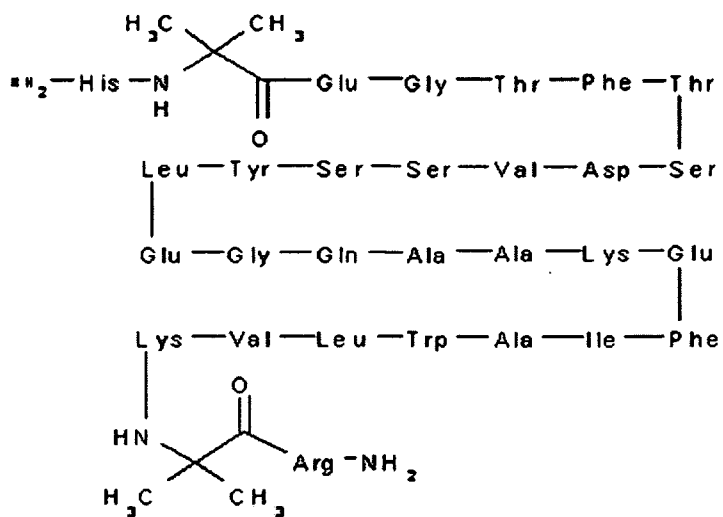
L-152804



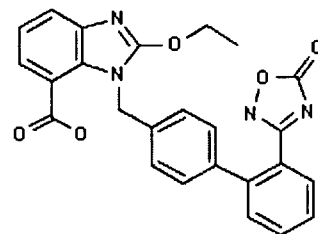
MB-06322
CS-917



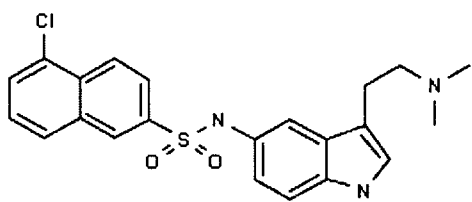
N-5984



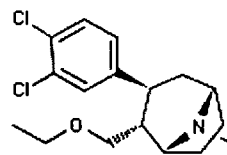
BIM-51077



TAK-536

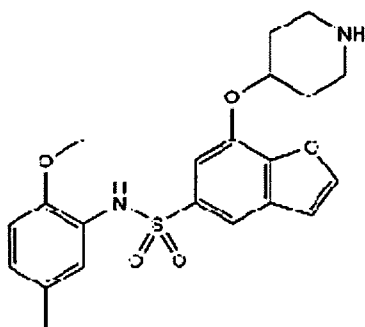


E-6837

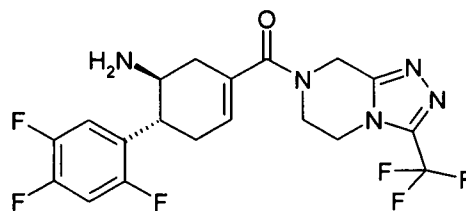


Tesofensine

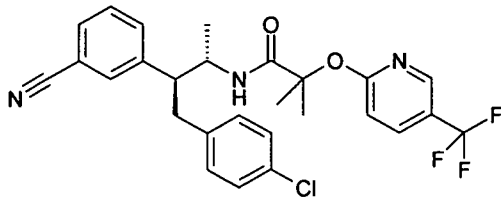
5



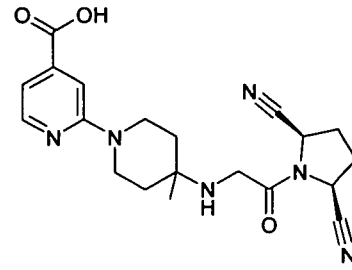
BVT-74316



ABT-341

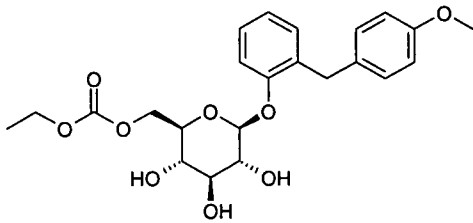


MK-0364

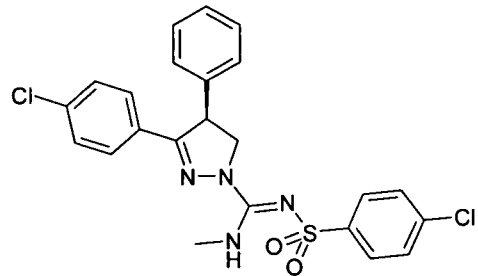


ABT-279

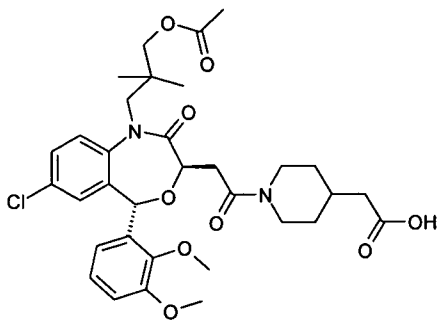
5



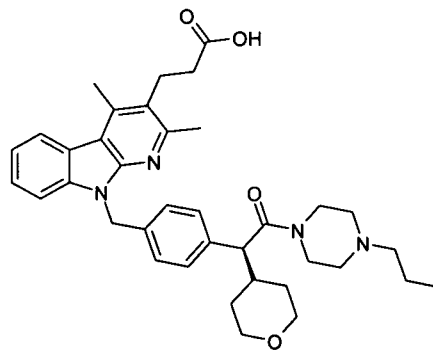
Sertigliflozin



SLV-319

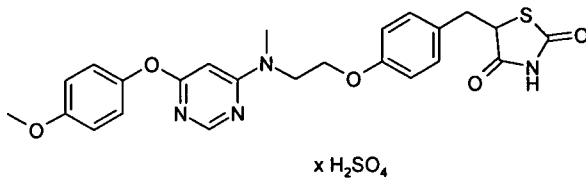


TAK-475

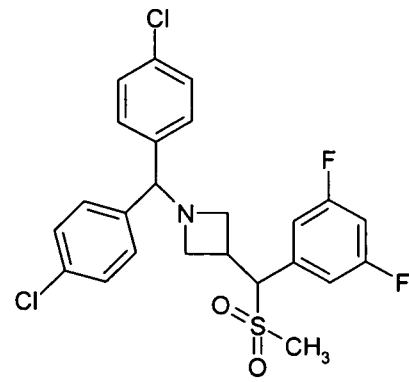


AS-1552133

10



CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat)

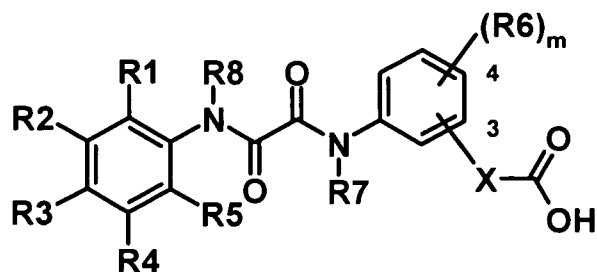


AVE1625

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

Tabelle 1:

5



I

Bsp.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	m	R7	R8	X	Verknüpfung
1	Br	H	i-Pr	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
2	F	H	F	H	Cl	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
3	Cl	Cl	H	Cl	Cl	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
4	Cl	H	CF ₃	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
5	Br	H	CF ₃	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
6	Cl	H	F	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
7	Cl	H	Cl	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
8	H	H	CO ₂ Me	H	Me	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
9	CF ₃	H	i-Pr	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
10	CF ₃	H	CF ₃	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
11	Br	H	H	CF ₃	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
12	CF ₃	H	Br	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
13	H	Cl	Br	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
14	Cl	H	Br	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
15	Br	H	F	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
16	Br	H	Cl	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
17	Cl	Cl	H	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
18	CF ₃	H	Cl	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
19	H	H	Me	H	CO ₂ Me	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
20	Ph	H	i-Pr	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
21	H	H	i-Pr	H	Br	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	3
22	Cl	H	CF ₃	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	3

23	Cl	H	F	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	3
24	Cl	Cl	H	Cl	Cl	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	3
25	Cl	H	Cl	H	H	-	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	3
26	CF ₃	H	i-Pr	H	H	H	0	H	H	-CH ₂ - CH(C≡C- CH ₃)-	4
27	H	H	cyclo- Hexyl	H	H	H	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
28	F	H	Ph	H	H	H	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
29	CF ₃	H	CF ₃	H	H	H	0	H	H	-CH ₂ - CH(C≡C- CH ₃)-	4
30	H	Cl	Br	H	H	H	0	H	H	-CH ₂ - CH(C≡C- CH ₃)-	4
31	H	H	i-Pr	H	H	H	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
32	Cl	H	t-Bu	H	H	H	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
33	H	H	4-t-Bu-Ph	H	H	H	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
34	Br	H	t-Bu	H	H	H	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4
35	Cl	H	i-Pr	H	H	H	0	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4

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 Ca²⁺ 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 über Nacht wachsen gelassen. Das Medium wurde entfernt und die Zellen in Puffer inkubiert, der den Fluoreszenzfarbstoff Fluo-4 enthält. Nach dieser Beladung mit Farbstoff wurden die Zellen gewaschen, Testsubstanz zugegeben und Änderungen in der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration im FLIPR-Gerät gemessen. Ergebnisse wurden als prozentuale Änderung relativ zur Kontrolle dargestellt (0 %: keine Testsubstanz addiert; 100 %: 15 10 µM Referenzagonist Linolsäure addiert) zur Berechnung von Dosis/Wirkungskurven verwendet und EC₅₀-Werte bestimmt.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	EC ₅₀ [μ M]
7	0,7
9	0,1
11	0,8
14	0,6
21	16,8
24	60,1
26	0,2
29	0,1
30	0,1

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I den GPR40 Rezeptor
5 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
10 zur Behandlung bzw. Prävention weiterer Krankheiten angewendet werden.

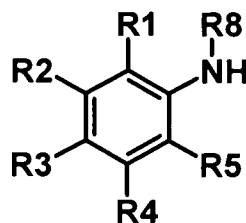
Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich insbesondere zur Behandlung
und/oder Prävention von:

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
15 - 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
20 - 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
- 5
- Zunahme des Bauchumfangs
 - Dyslipidämie (z.B. Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL)
 - Insulinresistenz
 - Hyperkoagulabilität
 - Hyperurikämie
- 10
- Mikroalbuminämie
 - Thrombosen, hyperkoagulable und prothrombotische Zustände (arteriell und venös)
 - Bluthochdruck
 - Herzinsuffizienz, beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt), nach Herzinfarkt, hypertensiver Herzkrankheit oder Kardiomyopathie
- 15
4. Gedächtnisstörungen, geistige Defekte, ZNS-Erkrankungen wie
- Altersdemenzen
 - Alzheimer'sche Krankheit
 - Behandlung verminderter Aufmerksamkeit oder Wachsamkeit
- 20
- Schizophrenie

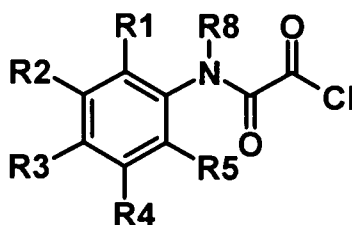
Die Verbindungen der Formel I lassen sich z. B. dadurch herstellen, dass man geeignete Ausgangsstoffe der Formel II



25

II

mit Oxalylchlorid in die Oxalamid-säurechloride der Formel III

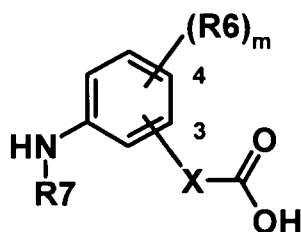


III

in geeigneten Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Essigsäureethylester oder Acetonitril, umgesetzt.

Die so hergestellten Verbindungen der Formel III werden mit Aminophenyl-substituierten

5 Carbonsäuren der Formel IV



IV

in geeigneten Lösungsmittel wie zum Beispiel Acetonitril, 1,2-Dichlorethan oder

Dichlormethan bei geeigneten Temperaturen, vorzugsweise in der Siedehitze, zu Verbindungen

10 der Formel I umgesetzt.

Nachfolgend wird die allgemeine Herstellung der Beispiele detailliert beschrieben:

15 Experimenteller Teil:

Allgemeine Versuchsvorschrift:

Herstellung des Oxalamid-säurechlorides:

500 mg eines Anilins werden in 5 ml Essigsäureethylester gelöst und innerhalb von einer

20 Stunde zu einer Lösung von 500 mg Oxalylchlorid in 5 ml Essigsäureethylester zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt.

Herstellung der Oxalsäurebisamide der Formel I:

Die Aminophenyl-substituierte Carbonsäure wird portionsweise zu einer Lösung des Oxalamid-

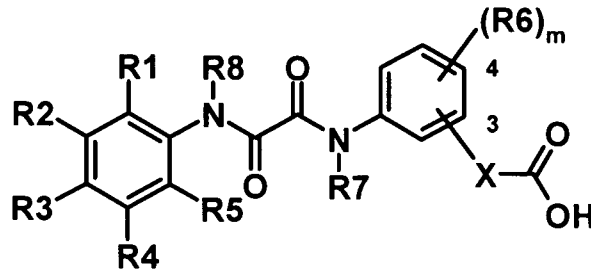
25 säurechlorids in 10 ml Acetonitril zugegeben und 16 Stunden bei 100°C gerührt. Der

entstandenen Niederschlag wird abgesaugt und falls nötig mittel Flashchromatographie (SiO₂, Dichlormethan-Isopropanol) gereinigt.

Die Analyse der Verbindungen erfolgte mittels LC/MS. Der entsprechende Molpeak (M+H)⁺ konnte bei allen Beispielen per LC/MS detektiert werden.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



5

I

worin bedeuten

- R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OH, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- R7, R8 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen ein oder mehrfach mit R₁₁ substituiert sein kann:

- m 0, 1, 2, 3 oder 4;
- R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- 5
- R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R6 substituiert sein kann;
- 10 R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, SCH₃, SCF₃, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H oder SO₂NR₉R₁₀;
- 15
- und deren physiologisch verträgliche Salze.
- 20 2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten
- R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12 substituiert sein;
- 25
- R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12 substituiert sein;
- 30
- R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

- R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- R7, R8 H;
- 5 X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen ein oder mehrfach mit R11 substituiert sein kann;
- m 0;
- 10 R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R6 substituiert sein kann;
- R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- 15 R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;
- 20 und deren physiologisch verträgliche Salze.
3. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten
- 25 R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;
- R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;
- 30 R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R7, R8 H;

X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen, ein oder mehrfach mit R11 substituiert sein kann;

m 0;

5 R11 (C₂-C₆)-Alkinyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

15

R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

20

R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R7, R8 H;

X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei X in der 4-Position an den Ring gebunden ist;

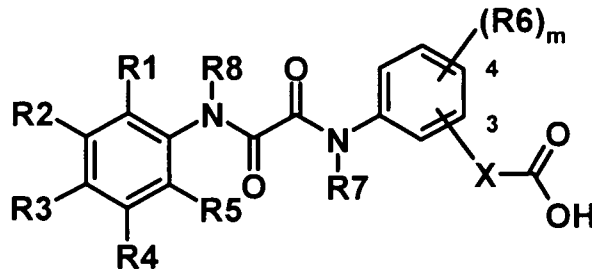
25

m 0;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

30

5. Verbindungen der Formel I,



I

5 worin bedeuten

- R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OH, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, Phenyl, OPhenyl, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, OBn, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H, SO₂NR₉R₁₀, NR₉R₁₀ oder SO₂-N-Piperidinyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R₁₂ substituiert sein können;
- R7, R8 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₆)-Alkyl;
- X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen ein oder mehrfach mit R₁₁ substituiert sein kann;

- m 0, 1, 2, 3 oder 4;
- R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- 5 R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R6 substituiert sein kann;
- 10 R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, SCH₃, SCF₃, SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, SO₃H oder SO₂NR₉R₁₀;
- 15

und deren physiologisch verträgliche Salze.

- 20 6. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten
- R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12 substituiert sein;
- 25 R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl, OPhenyl, wobei Alkyl und Phenyl ein oder mehrfach mit R12 substituiert sein;
- 30 R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

- R6 OH, F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach mit OH, F, Cl, Br oder CN substituiert sein kann;
- R7, R8 H;
- 5 X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei Alkylen ein oder mehrfach mit R11 substituiert sein kann;
- m 0;
- 10 R9, R10 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl, wobei Alkyl ein oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl oder Br, und Phenyl ein oder mehrfach mit R6 substituiert sein kann;
- R11 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl oder NR₉R₁₀;
- 15 R12 F, Cl, Br, CN, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, NR₉R₁₀, COOH, COO-(C₁-C₄)-Alkyl;
- 20 und deren physiologisch verträgliche Salze.
7. Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten
- 25 R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;
- R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;
- 30 R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R7, R8 H;

X (C₂-C₃)-Alkylen;

5 m 0;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R3 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

15 R1, R5 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl;

20 R2, R4 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl;

R7, R8 H;

X (C₂-C₃)-Alkylen, wobei X in der 4-Position an den Ring gebunden ist;

25 m 0;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

10. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.
11. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder
5 mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel, gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämische Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha
10 Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, MTP-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline,
15 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,
20 Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-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,
25 Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, CB1-Rezeptor Antagonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte
30 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,

Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur
5 Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur
Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Diabetes.
- 10 15. Verwendung der gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung
eines Medikamentes zur Erhöhung der Insulinausschüttung.
16. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der
Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet,
15 dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese
Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur
Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.
20
18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur
Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schizophrenie.
19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur
25 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Alzheimer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/007218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/56 C07C233/88 A61K31/165 A61P25/28 A61P25/18
A61P5/50

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)
C07C

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/124667 A1 (SARTORI ERIC [FR] ET AL) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application Absatz 14-12, 120-127; Beispiele 23, 24 -----	1-19
A	US 2003/092702 A1 (CIRILLO PIER FRANCESCO [US] ET AL) 15 May 2003 (2003-05-15) Ansprüche 1,17,22; Seite 9, verbindund 4 -----	1-19

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 Oktober 2008

Date of mailing of the international search report

05/11/2008

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

Grammenoudi, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/007218

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005124667	A1	09-06-2005	NONE
US 2003092702	A1	15-05-2003	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/007218

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C233/56 C07C233/88 A61K31/165 A61P25/28 A61P25/18
A61P5/50

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	US 2005/124667 A1 (SARTORI ERIC [FR] ET AL) 9. Juni 2005 (2005-06-09) in der Anmeldung erwähnt Absatz 14-12, 120-127; Beispiele 23, 24	1-19
A	US 2003/092702 A1 (CIRILLO PIER FRANCESCO [US] ET AL) 15. Mai 2003 (2003-05-15) Ansprüche 1,17,22; Seite 9, verbindund 4	1-19

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> * 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 | <ul style="list-style-type: none"> *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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
27. Oktober 2008	05/11/2008

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 Grammenoudi, S
--	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/007218

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2005124667	A1	09-06-2005	KEINE
US 2003092702	A1	15-05-2003	KEINE