

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
22. Mai 2008 (22.05.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2008/058629 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:  
C07D 337/08 (2006.01) A61K 31/08 (2006.01)

(DE). **KRAMER, Werner** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis  
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/009394

(74) **Gemeinsamer Vertreter:** **SANOFI-AVENTIS  
DEUTSCHLAND GMBH**; Patentabteilung, Indus-  
triepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main  
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
30. Oktober 2007 (30.10.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, SV,  
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,  
ZA, ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) **Angaben zur Priorität:**  
10 2006 053 636.3  
14. November 2006 (14.11.2006) DE

(71) **Anmelder** (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**  
[DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main  
(DE).

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

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (*nur für US*): **FRICK, Wendelin**  
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926  
Frankfurt am Main (DE). **GLOMBIK, Heiner** [DE/DE];  
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frank-  
furt am Main (DE). **THEIS, Stefan** [DE/DE]; c/o  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am  
Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aven-  
tis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).  
**SCHAEFER, Hans-Ludwig** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aven-  
tis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht*

(54) **Title:** NOVEL 1,4-BENZOTHIPIIN-1,1 -DIOXIDE DERIVATIVES WHICH ARE SUBSTITUTED WITH CYCLOHEXYL  
GROUPS, METHOD FOR PRODUCING THE SAME, DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung:** NEUE MIT CYCLOHEXYLRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHIPIIN-1,1 -DIOXIDDERIVATE,  
VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN  
VERWENDUNG

(57) **Abstract:** The invention relates to the compounds of formula (I) and to the physiologically acceptable salts thereof. These  
compounds are suitable, for example, as hypolipidemics.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die  
Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

WO 2008/058629 A1

## Beschreibung

Neue mit Cyclohexylresten substituierte 1,4-Benzothiepin-1,1-Dioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren

## 5 Verwendung

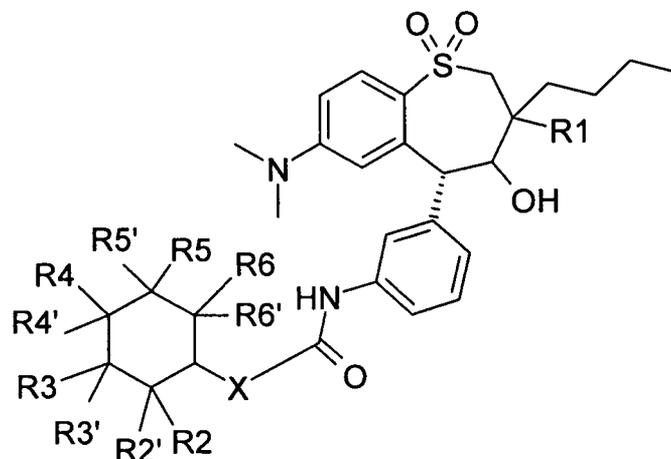
Die Erfindung betrifft mit Cyclohexylresten substituierte 1,4-Benzothiepin-1,1-Dioxidderivate und deren physiologisch verträgliche Salze.

10 Es sind bereits strukturähnliche 1,4-Benzothiepin-1,1-Dioxidderivate beschrieben worden (US 5,994,391).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine hypolipidämische Wirkung zeigen.

15

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



20

I

worin bedeuten

X O, NH;

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

5 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', R6, R6' unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

10 C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

15 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, -(CH<sub>2</sub>)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

20

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

25 X NH;

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

30 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', R6, R6' unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e)

durch Fluor ersetzt sein können;

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6  
 5 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;  
 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-  
 10 fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-  
 CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

15 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

X NH;

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

20

R2', R3', R4', R5', R6' H;

R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN,  
 COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-  
 25 C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch  
 Fluor ersetzt sein können;

25

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 30 SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6  
 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

30

5 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest X gleich O ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest X gleich NH ist.

15 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest X gleich CH<sub>2</sub> ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest R1 gleich Buyl ist.

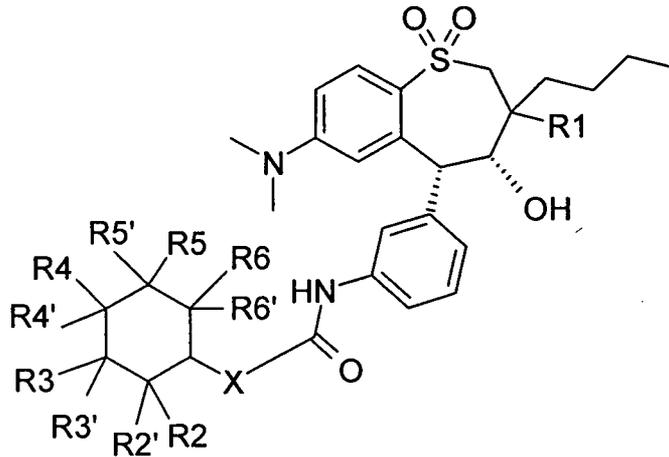
20 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest R1 gleich Ethyl ist.

25 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest zumindest einer der Reste R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub> oder R<sub>6</sub>' gleich Benzyl ist.

30 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest zumindest einer der Reste R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub> oder R<sub>6</sub>' gleich OSO<sub>3</sub>H ist.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein, zwei oder drei der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', R6, R6' die Bedeutung OH besitzen.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Struktur der Formel I wie folgt vorliegt:



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-, Alkinyl-, Alkylen-, Alkenylen- und Alkinylenreste in den Resten R1, R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', R6 und R6' können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Tautomere, Racemate, racemischen Mischungen, Stereoisomerengemische, reinen Stereoisomere, Diastereoisomerengemische, reinen Diastereoisomere. Die Trennung der Gemische erfolgt zum Beispiel auf chromatographischem Weg.

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

Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer

Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 Unter einem Alkylrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit einem bis acht Kohlenstoffatomen verstanden, wie z.B. Methyl, Ethyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Hexyl, Heptyl, Octyl. Die Alkylreste können einfach oder mehrfach wie oben beschrieben substituiert sein.
- 30 Die Verbindung(en) der Formel I können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im

5 Allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B.

10 von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 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

15 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

20 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen

25 pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

30 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, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

10 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder 15 Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes 20 Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der 25 Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten 30 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.

5

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.

15

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.

20

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%.

25

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer

30

gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 1 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit

der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung 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](http://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 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), sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe,

Biguanidine,

Meglitinide,

- Oxadiazolidindione,  
Thiazolidindione,  
Glukosidase-Inhibitoren,  
Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,  
5 Glukagon-Antagonisten,  
Glukokinaseaktivatoren,  
Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase  
Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),  
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),  
10 GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO  
99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden oder die, die in WO2006045799  
beschrieben sind (Solvay),  
Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),  
Insulin-Sensitizer,  
15 Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder  
Glykogenolyse beteiligt sind,  
Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der  
Glukoserückresorption,  
Hemmstoffe der 11 $\beta$ -HSD1,  
20 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,  
Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern,  
25 Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,  
PPAR- und RXR-Modulatoren und  
Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.
- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in  
30 Kombination mit einem HMGC $\alpha$ A-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,  
Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, L-659699  
verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, 5 WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) beschrieben, 10 verabreicht.

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

15 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 Kombination mit einer festen Kombination von Fenofibrat mit Rosuvastatin verabreicht. 20

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.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 30 Kombination mit Competact™, einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit duetact<sup>TM</sup>, einer festen Kombination von Pioglitazon Hydrochlorid mit Glimepirid, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Avandamet<sup>®</sup>, einer festen Kombination von Rosiglitazon Maleat mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-  
10 674, KRP-101, DRF-10945 verabreicht.

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht  
25

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie z. B. A-769662 oder solchen Verbindungen wie sie in US20050038068 beschrieben sind, verabreicht.  
30

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 mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide , BMS-201038, R-103757 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423 beschrieben,  
5 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705 oder solchen wie sie in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093 beschrieben  
10 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 WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005  
15 033099.1 und DE 10 2005 033100.9 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
30 Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe oder SMP-797, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aqonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten), wie  
25 z.B. Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A oder solchen Verbindungen, wie sie in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
30 Kombination mit einem Aqonisten 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.

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

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

- 10 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer die Insulinsekretion verstärkende Substanz, wie z. B. KCP-265 (WO2003097064), verabreicht.

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

- 15 APD-668 verabreicht

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

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

- 20 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide oder Nateglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)-

- 25 phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

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

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.

5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem Sulfonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

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

15 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.

20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923 beschrieben sind, verabreicht.

25 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)  
30 oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO2006023515 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 Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
- 10 Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893 oder wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064,
- 15 PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 oder DE 10 2005 012873.4 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
- 20 Januvia™, einer festen Kombination von Sitagliptin Phosphat mit Metformin hydrochlorid, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 $\beta$ -HSD1), wie z. B.
- 25 BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251,
- 30 WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173,

WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662,  
WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908,  
WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren 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, PCT/EP2005/01294 oder DE 10 2004 060542.4 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 und SAR 7226 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959,  
15 WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR40 verabreicht.

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

25

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

30

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL), wie z. B. in WO2005073199 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, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370,  
5 JP2006131559 beschrieben, verabreicht.

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.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023,  
15 WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117 beschrieben.

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.

20

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

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

25

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

30

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: *Hormone and Metabolic Research* (2001), 33(9), 554-558);

- 5 NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);  
NPY-5 Rezeptorantagonisten wie L-152804, S-2367 oder wie sie z. B. in WO2006001318 beschrieben sind;
- 10 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 beschrieben sind;
- 15 CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten (wie z.B. Rimonabant, SR147778 oder solche 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,
- 20 WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34,
- 25 WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443 beschrieben sind);
- 30 MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985,

- WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716,  
WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793,  
WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636,  
US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797,  
5 WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901,  
WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253,  
WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57  
beschrieben sind;
- Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-  
10 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  
15 solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);
- CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-  
yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));
- CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);
- Urocortin-Agonisten;
- 20 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 beschrieben sind;
- MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;
- 25 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 WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240,  
WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025,  
WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476,  
30 WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780,  
WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174 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 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180) oder solchen, wie sie in WO2005116034 beschrieben sind;
- 5 Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);  
gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);  
5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);  
5-HT<sub>2C</sub> Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-  
10 933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005082859 beschrieben sind);  
5-HT<sub>6</sub> Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;  
Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);  
Galanin-Rezeptor Antagonisten;
- 15 Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);  
Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiäbutylester (WO 01/85695));  
Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z.  
20 B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734 beschrieben sind;  
TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);  
entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;  
Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of  
25 obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);  
DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin);  
Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569);  
Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113  
oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250,  
30 WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189 beschrieben;  
Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in

WO2004005277 beschrieben;

Oxyntomodulin;

Oleoyl-Estron

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

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Enzyms SIRT1, eines Mitglieds der humanen Sirtuinenzweifamilie.

15

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

20

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

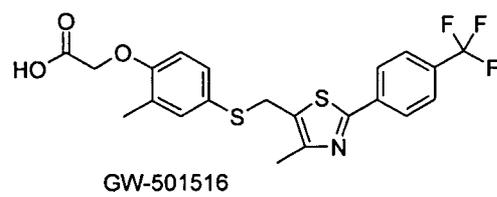
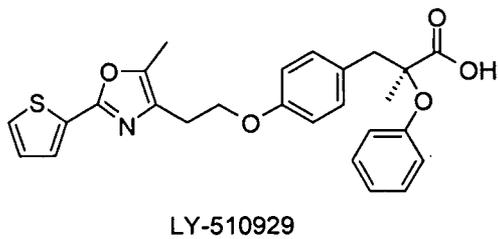
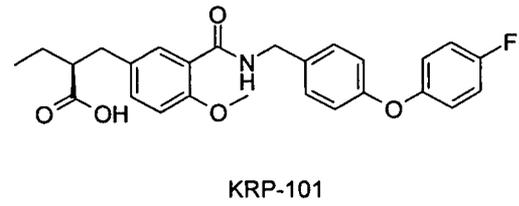
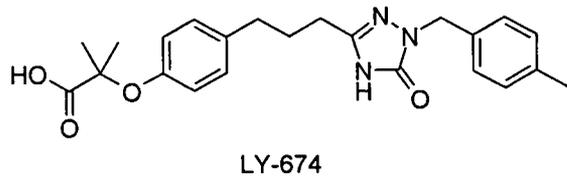
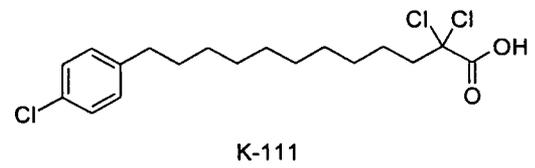
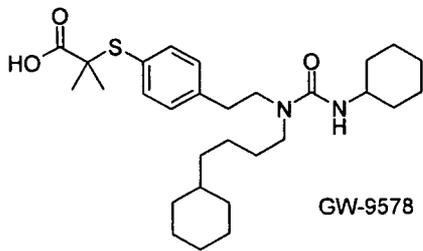
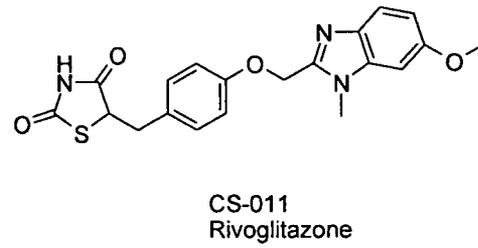
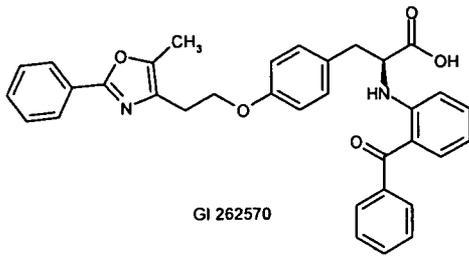
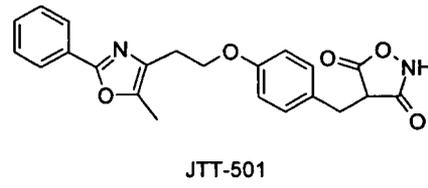
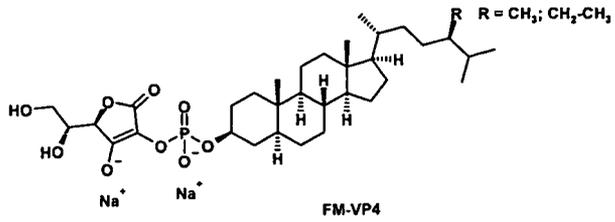
- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup> (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,

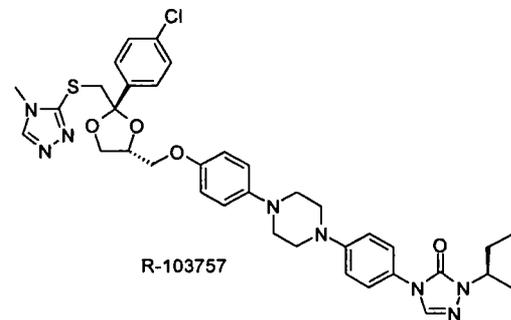
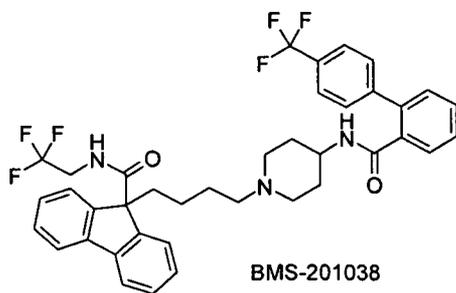
30 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob

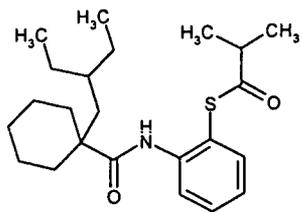
enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von  
5 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

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

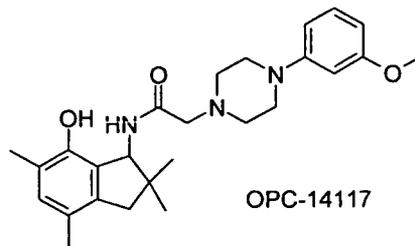


5

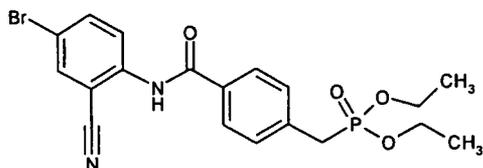




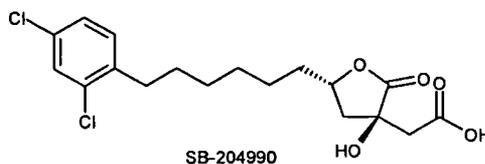
JTT-705



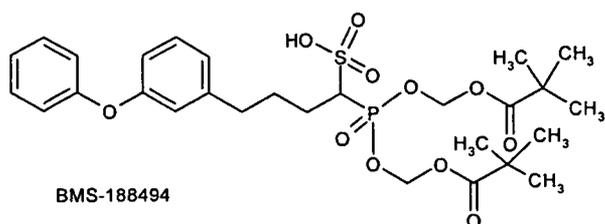
OPC-14117



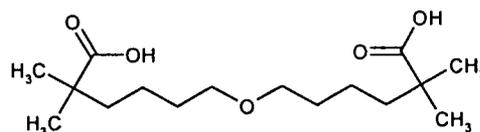
NO-1886



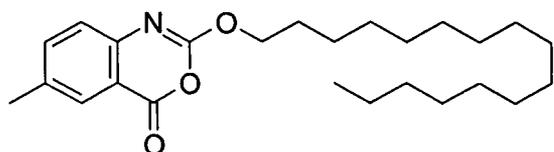
SB-204990



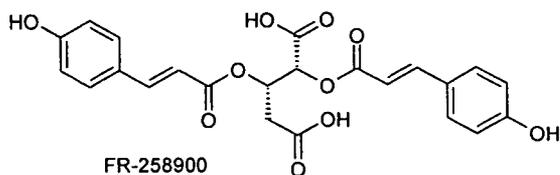
BMS-188494



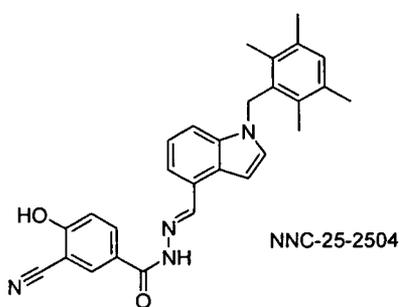
CI-1027



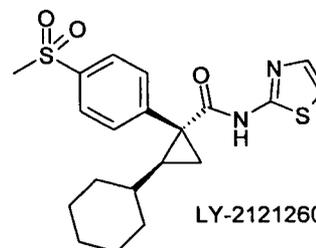
ATL-962



FR-258900

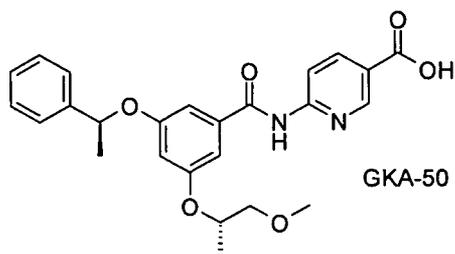


NNC-25-2504

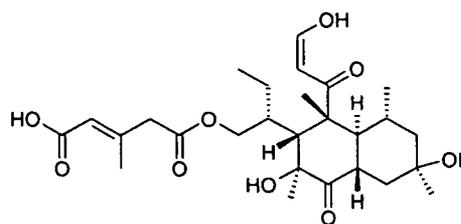


LY-2121260

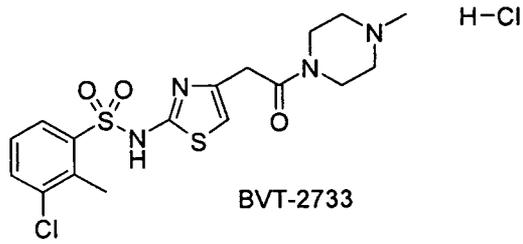
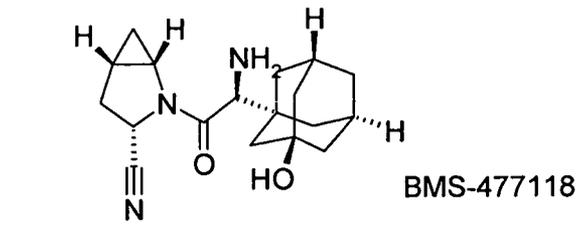
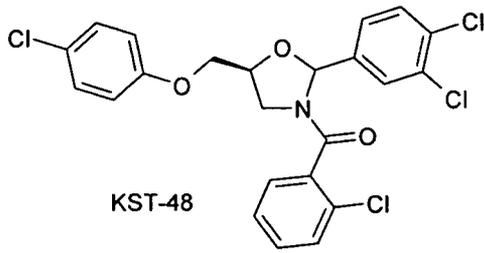
5



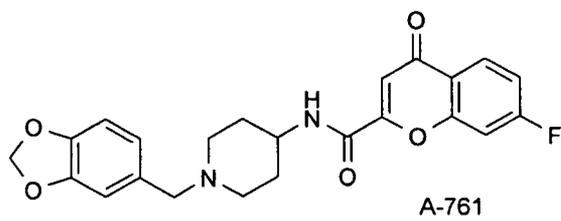
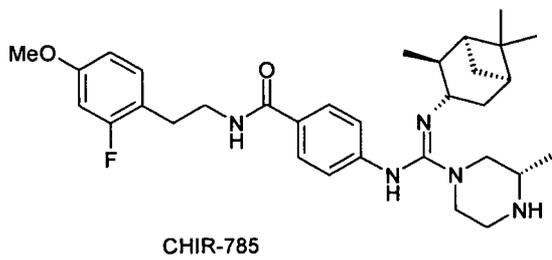
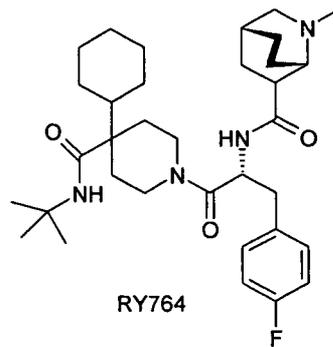
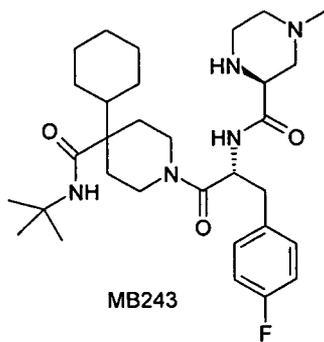
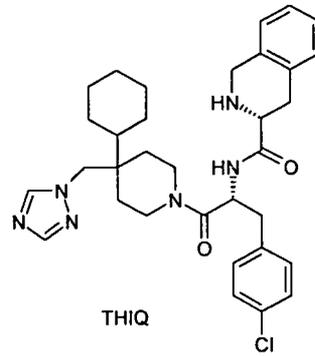
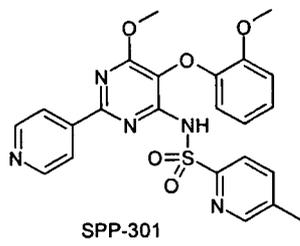
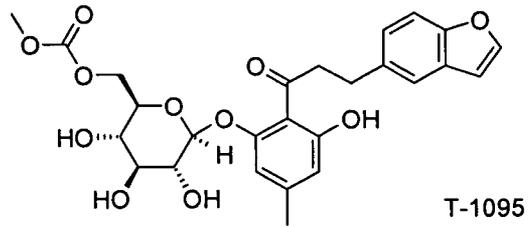
GKA-50

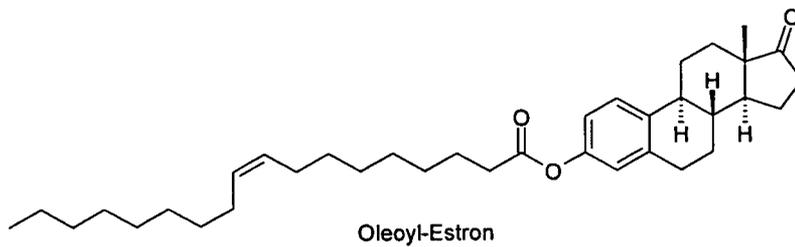
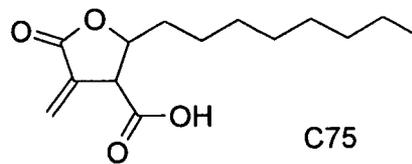
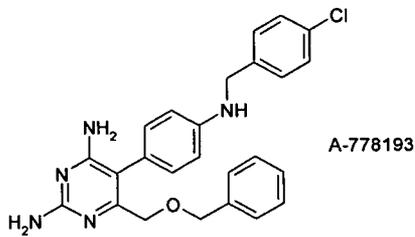
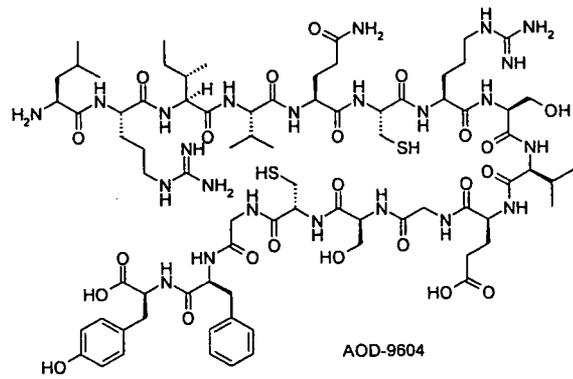
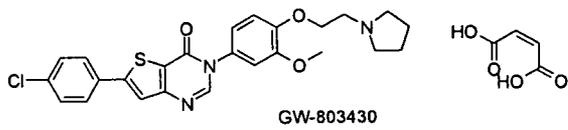
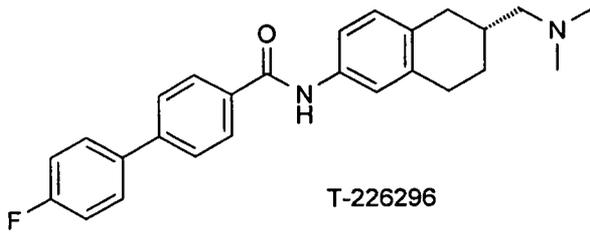
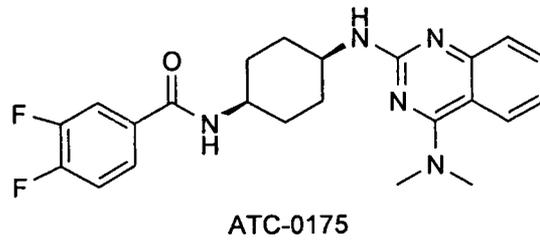
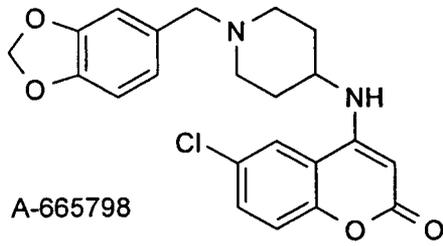


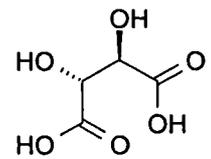
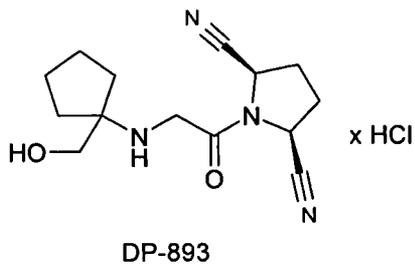
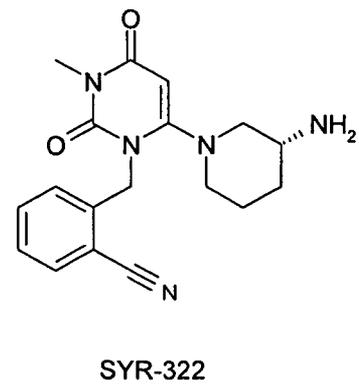
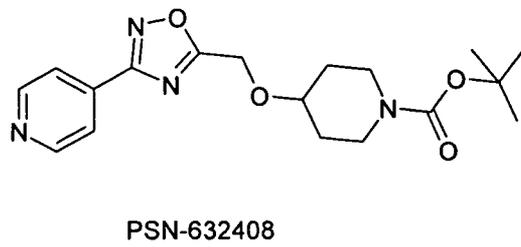
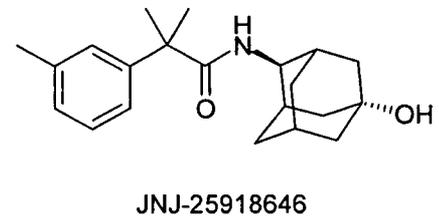
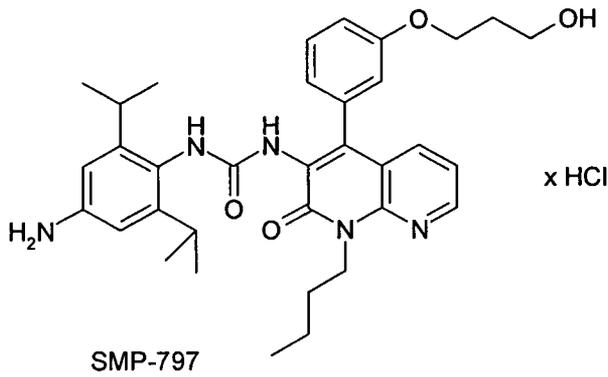
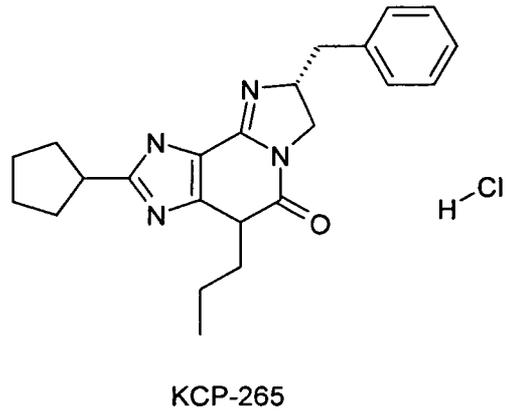
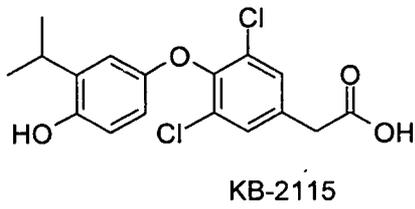
FR-225654

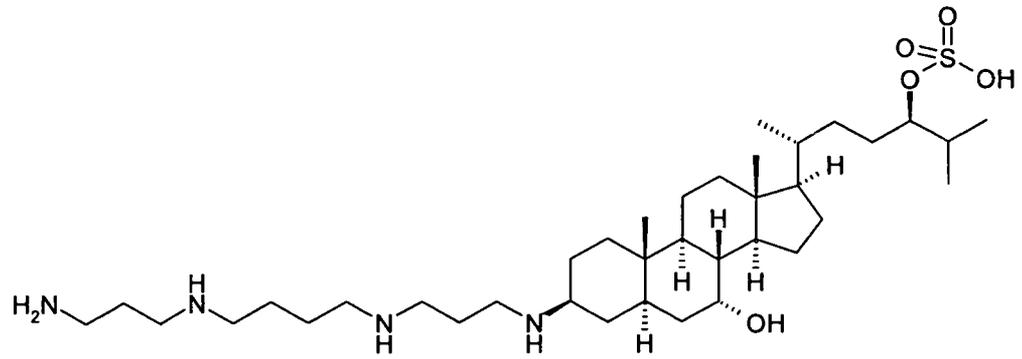


H-Cl

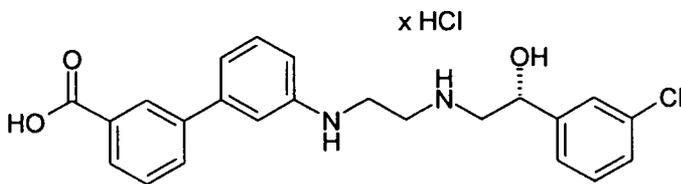




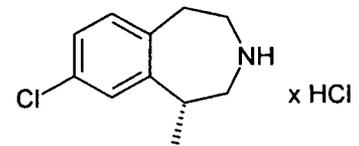




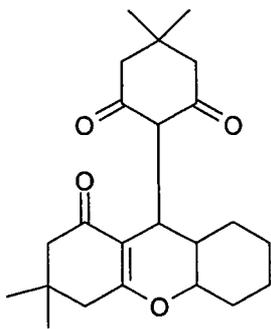
Trodusquemine



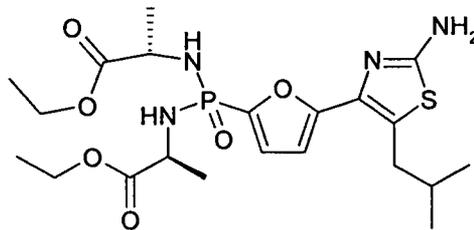
Solabegron



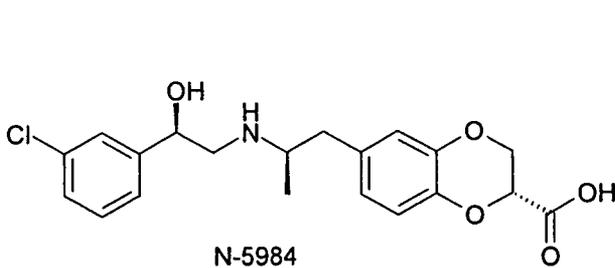
Lorcaserin Hydrochlorid



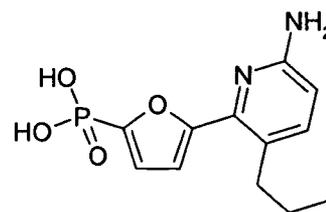
L-152804



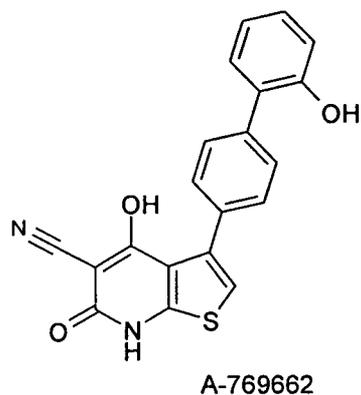
MB-06322



N-5984



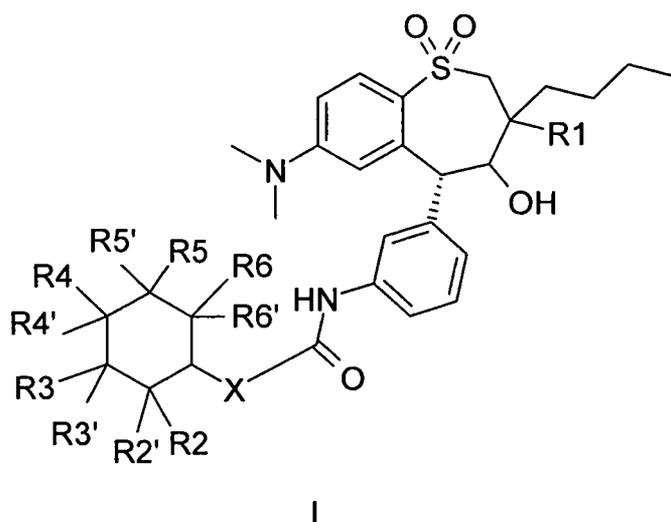
MB-07803



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

5

Tabelle 1:



10

Bsp	R1	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'	R6, R6'	X
1	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	OBn, H	OH, H	NH
2	Et	OSO <sub>2</sub> OH, H	OBn, H	OSO <sub>2</sub> OH, H	OBn, H	OSO <sub>2</sub> OH, H	NH
3	Et	OH, H	OH, H	OH, H	OH, H	OH, H	NH

Bn = Benzyl, Et = Ethyl

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet: .

Vorarbeiten und Durchführung des *in vitro* IBAT Hemmtestes:

5 1. Klonierung eines Expressionsvektors für den humanen IBAT

Die cDNA (complementary deoxyribonucleic acid) des humanen IBAT wurde über molekularbiologische Standardmethoden, wie z.B. in Molecular Cloning: A Laboratory Manual von Joseph Sambrook und David Russell beschrieben, kloniert und in den  
10 pcDNA1 Vektor der Fa. Invitrogen eingebracht. Die anschließende Sequenzierung des Inserts ergab vollständige Identität mit den Basen 599 bis 1645 der von P.A. Dawson beschriebenen und in der GenBank Sequenzdatenbank hinterlegten Basensequenz für den humanen IBAT (GenBank Accesion Nummer: U10417). Die Basen 599 bis 1645 entsprechen der kompletten kodierenden Region des humanen IBAT.

15

2. Herstellung einer rekombinanten Zelllinie mit konstitutiver Expression des humanen IBAT

Der Expressionsvektor für den humanen IBAT wurde mittels stabiler Transfektion in  
20 CHO (chinese hamster ovary) Zellen eingeführt. Zur Selektion von Einzelzellklonen wurde dem Zellkulturmedium (Ham's F12 Medium supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 Einheiten/ml Streptomycin) 400µg/ml Geneticin zugesetzt. Die Funktionalität der aus der Selektion resultierenden Einzelzellklone wurde über deren Aufnahmeaktivität für radioaktiv markierte  
25 Taurocholsäure ([<sup>3</sup>H]-TCA) getestet. Derjenige Zellklon mit der höchsten Aufnahmeaktivität für [<sup>3</sup>H]-TCA, nachfolgend CHO-hIBAT bezeichnet, wurde für die weiteren Tests ausgewählt und weiterhin in Anwesenheit von 400µg/ml Geneticin kultiviert.

30 3. Messung der hemmenden Wirkung der erfindungsmäßigen Verbindung auf die IBAT-abhängige Aufnahme von Taurocholsäure in Zellen

CHO-hIBAT Zellen wurden in einer Konzentration von 40 000 Zellen pro Well in Poly-D-Lysin-beschichtete 96-Well Platten in Zellkulturmedium ausgesät und für 24 h kultiviert. Dann wurden die Zellen einmal mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer (140mM Cholinchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) gewaschen und anschließend entweder mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer als Negativkontrolle oder mit natrium-haltigem Transport Assay Puffer (140mM Natriumchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) als Positivkontrolle für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Gleichzeitig wurden auch die Testwells in Anwesenheit der zu untersuchenden Verbindung in unterschiedlicher Konzentration für 30 min bei Raumtemperatur in natrium-haltigem Transport-Assay-Puffer inkubiert. Die Testsubstanzen wurden ausgehend von einer 10mM Stammlösung in Dimethylsulfoxid entsprechend in Transport-Assay-Puffer verdünnt (40µl/Well). Der Test wurde anschließend durch Zugabe von 10µl/Well einer Mischung aus radioaktiv markierter Taurocholsäure ( $[^3\text{H}]$ -TCA) und unmarkierter Taurocholsäure gestartet. Die Endkonzentration der Taurocholsäure im Test lag bei 10µM. Nach einer Inkubationszeit von 60 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 100µl/Well natrium-freiem Transport-Assay-Puffer (4°C) gestoppt und jedes Well dreimal mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer gewaschen. Zuletzt wurde jedem Well 100µl Szintillationsflüssigkeit zugegeben und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität in einem MicroBeta Scintillation Microplate Reader der Fa. Wallac bestimmt.

Die halbmaximale Hemmwirkung der Testverbindung (IC50 Wert, inhibitory concentration 50) wurde folgendermaßen bestimmt:

1. Feststellung des Wertes für 0% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-haltigem Transport-Assay-Puffer.
2. Feststellung des Wertes für 100% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-freiem Transport-Assay-Puffer.
3. Errechnung der prozentualen Hemmwerte derjenigen Messungen, die in

Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindung durchgeführt wurden. Daraus konnte dann diejenige Konzentration der Verbindung ermittelt werden, welche die Aufnahme der Taurocholsäure um 50% reduziert (IC50 Wert).

5

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	IC-50 (human IBAT) $\mu\text{M}$
1	0,0042
2	0.016

Aus den Messdaten ist abzulesen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gut zur Behandlung von Hyperlipidämie geeignet sind.

10

Die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung bzw. Prävention weiterer Krankheiten, ist ebenfalls denkbar. Solche Krankheiten sind zum Beispiel:

- 15 1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen  
- Störungen, bei denen Insulinresistenz eine Rolle spielt
2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ-2-Diabetes, einschließlich der Prävention der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
- 20 - Besondere Aspekte in diesem Zusammenhang sind  
- Hyperglykämia,  
- Verbesserung der Insulinresistenz,  
- Verbesserung der Glucosetoleranz,  
- Schutz der  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse
- 25 - Prävention makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
3. Dyslipidämien und deren Folgen wie beispielsweise Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen usw., insbesondere (jedoch

nicht darauf beschränkt) die, die durch einen oder mehrere der folgenden Faktoren gekennzeichnet sind:

- hohe Plasmatriglyceridkonzentrationen, hohe postprandiale Plasmatriglyceridkonzentrationen,
  - 5 - niedrige HDL-Cholesterinkonzentration
  - niedrige ApoA-Lipoproteinkonzentrationen
  - hohe LDL-Cholesterinkonzentrationen
  - kleine dichte LDL-Cholesterinpartikel
  - hohe ApoB-Lipoproteinkonzentrationen
  - 10 - Desaturierungsindex (z.B. Verhältnis 18:1 / 18:0n-9, 16:1 / 16:0 n-7 oder 18:1n-9 + 16:1n-7 / 16:0 Fettsäuren)
4. Verschiedene andere Leiden, die mit dem metabolischen Syndrom bzw. Syndrom X assoziiert sein können, wie
- 15 - Zunahme des Bauchumfangs
  - Dyslipidämie (z.B. Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL)
  - Insulinresistenz
  - Hyperkoagulabilität
  - Hyperurikämie
  - 20 - Mikroalbuminämie
  - Thrombosen, hyperkoagulable und prothrombotische Zustände (arteriell und venös)
  - Bluthochdruck
  - Herzinsuffizienz, beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt), nach
  - 25 Herzinfarkt, hypertensiver Herzkrankheit oder Kardiomyopathie
5. Leberstörungen und damit in Zusammenhang stehende Leiden
- Fettleber
  - hepatische Steatose
  - 30 - nicht alkoholbedingte Hepatitis
  - nicht alkoholbedingte Steatohepatitis (NASH)
  - alkoholbedingte Hepatitis

- akute Fettleber
  - schwangerschaftsbedingte Fettleber
  - arzneimittelinduzierte Hepatitis
  - Eisenspeicherkrankheiten
  - 5 - hepatische Fibrose
  - hepatische Zirrhose
  - Hepatom
  - virale Hepatitis
- 10 6. Hauterkrankungen und –leiden bzw. solche, die mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren in Zusammenhang stehen
- Ekzem
  - Akne
  - Schuppenflechte
- 15 - Bildung bzw. Prävention von Wulstnarben
- andere mit der Fettsäurezusammensetzung der Schleimhautmembran in Zusammenhang stehende Krankheiten
- 20 7. Primäre Hypertriglyceridämie oder sekundäre Hypertriglyceridämien nach
- familiärer Retikulohistiozytose
  - Lipoproteinlipasemangel
  - Hyperlipoproteinämien
  - Apolipoproteinmangel (z.B. ApoCII- oder ApoE-Mangel)
- 25 8. Krankheiten bzw. Leiden, die mit neoplastischer zellulärer Proliferation in Zusammenhang stehen
- gutartige oder maligne Tumore
  - Krebs
  - Neoplasien
- 30 - Metastasen
- Karzinogenese

9. Krankheiten bzw. Leiden, die mit neurologischen, psychiatrischen oder Immunerkrankungen bzw. -leiden in Zusammenhang stehen
10. Andere Krankheiten bzw. Leiden, an denen beispielsweise entzündliche Reaktionen oder Zelldifferenzierung beteiligt sein können, sind:
- 5
- Atherosklerose wie beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt) Koronarsklerose einschließlich Angina pectoris oder Herzinfarkt, Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (transient ischemic attack, TIA)

10

  - periphere Verschlusskrankheit
  - vaskuläre Restenose oder Reokklusion
  - chronische entzündliche Darmerkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

15

  - Pankreatitis
  - Sinusitis
  - andere entzündliche Leiden
  - Retinopathie, ischämische Retinopathie
  - Fettzellentumore

20

  - lipomatöse Karzinome wie beispielsweise Liposarkome
  - feste Tumore und Neoplasmen wie beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt) Karzinome des Magen-Darm-Trakts, der Leber, der Gallenwege und der Bauchspeicheldrüse, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und der ableitenden Harnwege, des Genitaltrakts, Prostatakarzinome usw.

25

  - akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
  - Angiogenese
  - neurodegenerative Erkrankungen
  - Alzheimer-Krankheit
  - multiple Sklerose

30

  - Parkinson-Krankheit
  - erythematosquamöse Dermatosen wie beispielsweise Schuppenflechte
  - Acne vulgaris

- andere Hauterkrankungen und dermatologische Leiden, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermatitis
- Dermatitis wie beispielsweise seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- 5 - Keratitis und Keratosen wie beispielsweise seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratosen, lichtinduzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Wulstnarben und Wulstnarbenprophylaxe
- Warzen einschließlich Kondylomen oder Condylomata acuminata
- 10 - Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) wie beispielsweise venerische Papillome, von Viren verursachte Warzen wie beispielsweise Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- papulöse Dermatosen wie beispielsweise Lichen planus
- Hautkrebs wie beispielsweise Basalzellenkarzinome, Melanome oder kutane T-Zellenlymphome
- 15 - lokalisierte gutartige epidermale Tumore wie beispielsweise Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- Bluthochdruck
- 20 - Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (polycystic ovary syndrome, PCOS)
- Asthma
- zystische Fibrose
- Osteoarthritis
- 25 - Lupus erythematodes (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen wie beispielsweise rheumatoide Arthritis
- Gefäßentzündung
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- 30 - Ischämia/Reperfusionssyndrom
- Schocklunge (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
- Virenerkrankungen und -infektionen

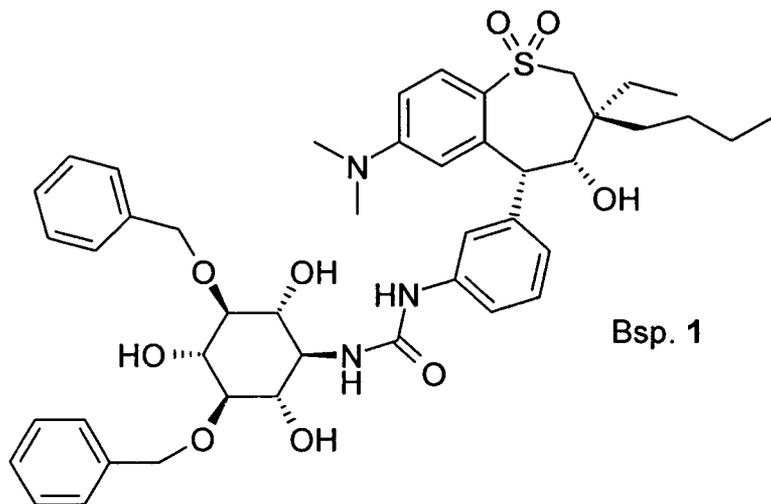
- Lipodystrophie und lipodystrophische Leiden, auch bei Arzneimittelnebenwirkungen (z.B. nach der Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von HIV oder Tumoren)
- Myopathien und Lipidmyopathien (wie Carnitinpalmitoyltransferase-I- oder -II-Mangel)

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

Experimenteller Teil:

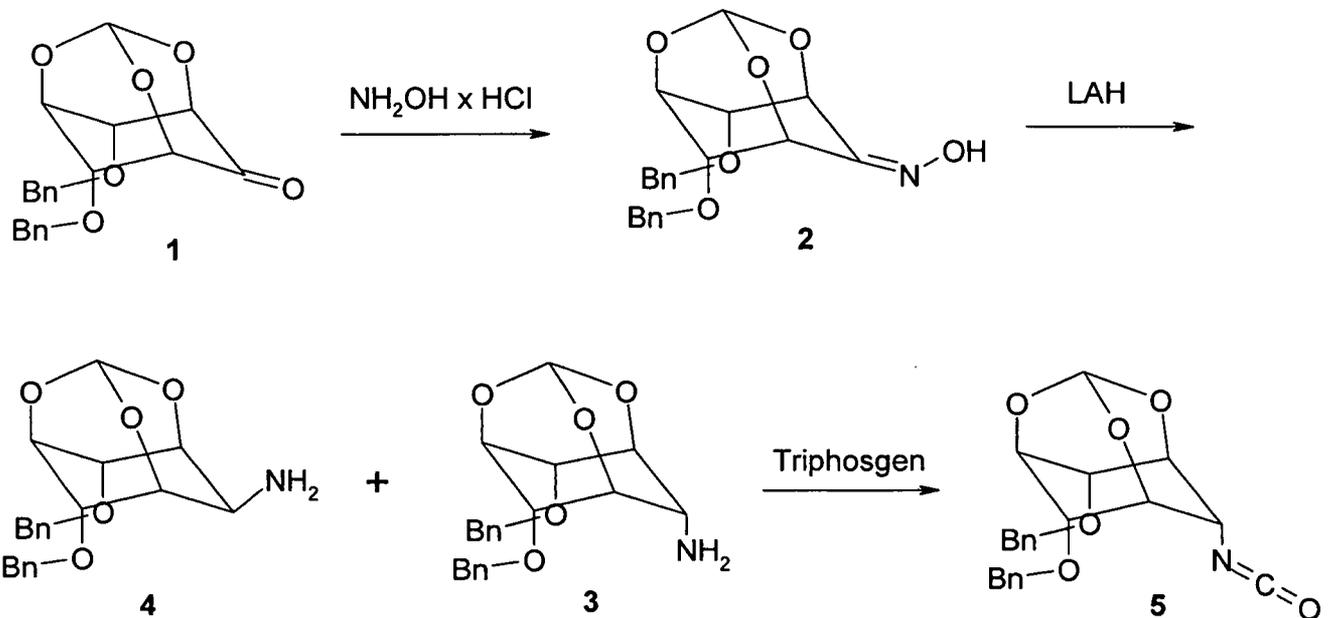
5

Beispiel 1



Synthese des Inositolisocyanat 5:

10



8.4 g (22.8 mmol) Inositolketon 1 (J. of Organic Chemistry (1985), 50(22), 4402-4404)

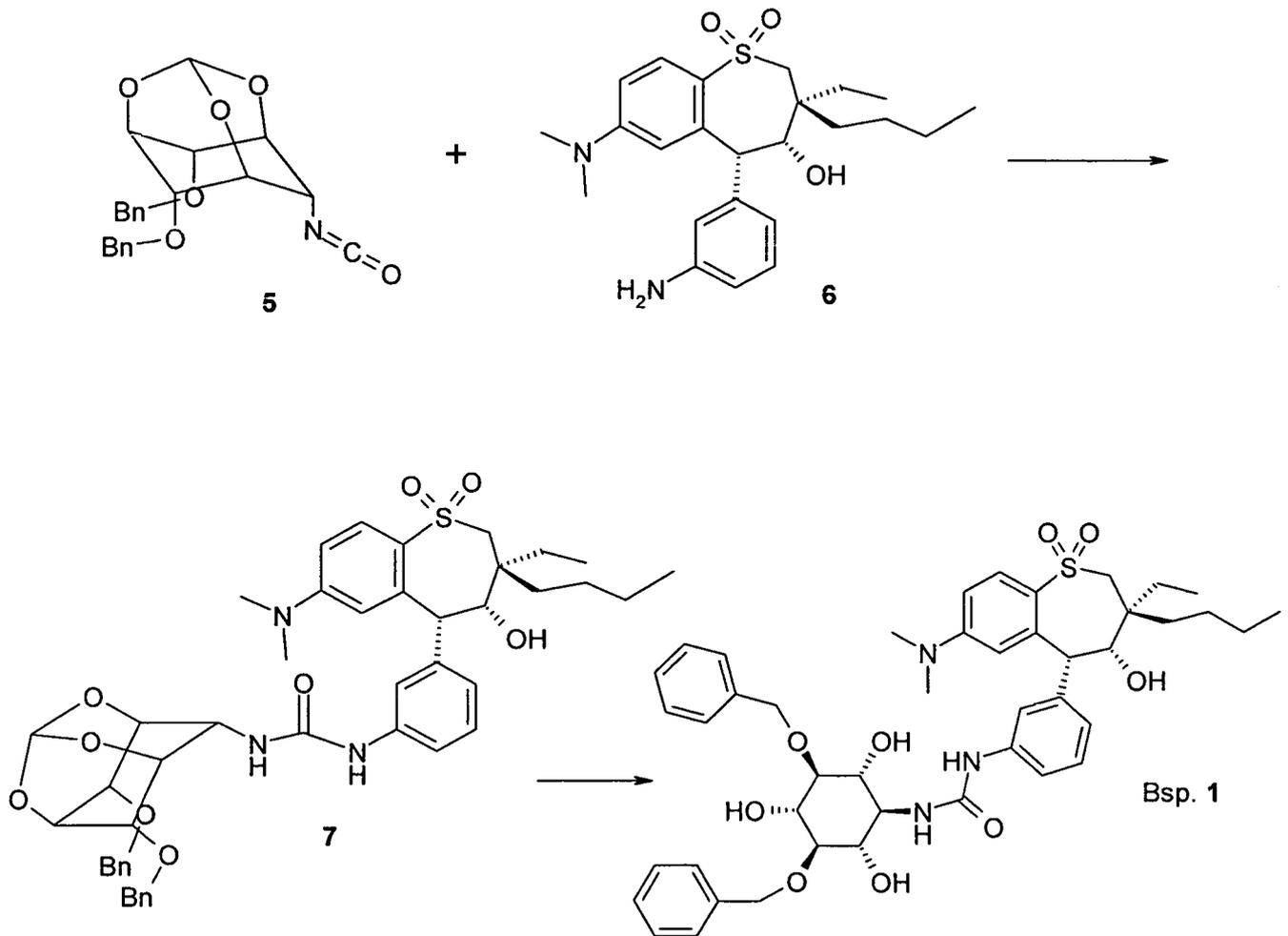
werden in 180 ml Pyridin gelöst. Nach Zugabe von 18.5 g Hydroxylamin-hydrochlorid wird 4 Stunde am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser und Ethylacetat extrahiert, die organische Phase noch zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält 5.45 g farbloser Feststoff **2** (62 % Ausbeute). DC (n-Heptan/Ethylacetat 2/1).  $R_f = 0.5$ .  $C_{21}H_{21}NO_6$  (383.40). MS (M+H)<sup>+</sup> = 384.03.

#### Synthese von Verbindung 3 und 4:

5.2 g (13.6 mmol) Imin **2** werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Dann wird vorsichtig 50 ml 1 M Litiumaluminiumhydrid/THF-Lösung (LAH) zugetropft und anschließend 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und mit Ethylacetat zerstört man vorsichtig überschüssigen LAH. Um einen gut filtrierbaren Niederschlag zu bekommen gibt man nacheinander vorsichtig 2.2 ml Wasser, 2.2 ml 10 % Natronlauge und dann nochmals 2.2 ml Wasser zu, Der Niederschlag wird dann über wenig Kieselgel abgesaugt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie gereinigt. Man erhält 2.91 g farbloser Feststoff **4** (58 % Ausbeute) und 0.72 g (14 %) Amin **3**. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1/1).  $R_f = 0.1$  für Amin **3** und  $R_f = 0.4$  für Amin **4**.  $C_{21}H_{23}NO_5$  (369.42). MS (M+H)<sup>+</sup> = 370.18. Die all-äquatoriale Struktur vom Inositolteil der Beispiele **1** bis **3** wurde mittels NMR Spektroskopie bestätigt (scyllo-Inositol Amin **4** und myo-Inositol Amin **3**).

#### Synthese von Verbindung 5:

1.5 g (4.1 mmol) Amin-derivat **4** werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe von 3.6 ml Triethylamin wird auf 0 °C gekühlt und 1.8 g (6.7 mmol) Triphosgen (Aldrich) zugegeben. Man läßt 60 Minuten bei 0 °C reagieren. Die Lösung wird anschließend mit Ethylacetat verdünnt und über wenig Kieselgel filtriert, eingengt und man erhält 1.9 g Rohprodukt Isocyanat **5** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird (Isocyanat **5** zersetzt sich beim chromatographieren).



### Synthese von Verbindung 7:

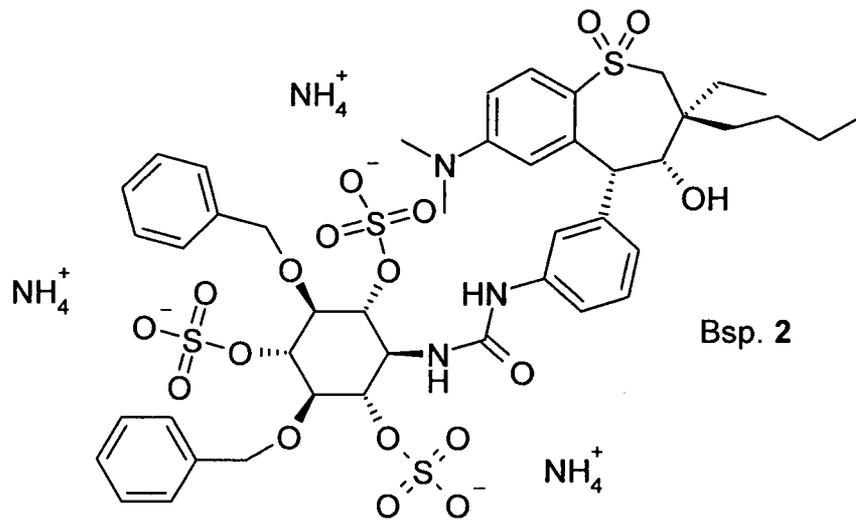
- 5 3.5 g (8.1 mmol) Anilid **6** (US 5.994.391) und 1.9 g (maximal 4.1 mmol) Isocyanat **5** (Rohprodukt) werden in 60 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur gelöst. Nach 3 Stunden bei 40 °C wird eingengt und man erhält 5.4 g Rohprodukt **7** als farbloser Feststoff. DC (n- Heptan/ Ethylacetat 1:2).  $R_f = 0.3$ .

### 10 Synthese von Beispiel 1:

- 5.4 g Rohprodukt **7** werden in 50 ml 0.5 M HCl/Methanol gelöst und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Das Methanol wird am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand wird noch einmal mit 10 ml Methanol abgeraucht und dann mit Flashchromatographie  
 15 gereinigt. Ausbeute 1.22 g (36 % über 2 Stufen) Bsp. 1. DC (Methylenchlorid/

Methanol/ konz. Ammoniak 100/7/1).  $R_f = 0.8$ .  $C_{45}H_{57}N_3O_9S$  (816.03). MS  $(M + H)^+ = 816.53$ .

### Beispiel 2

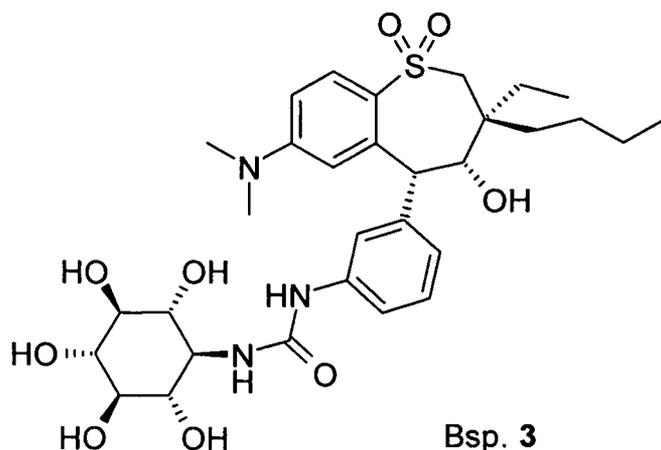


5

50.0 mg (0.061 mmol) Beispiel 1 wird in 3 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 150 mg Trimethylamin-schwefeltrioxid-komplex 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Methanol wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der

10 Rückstand wird noch einmal mit 10 ml Methanol abgeraucht und dann mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 42 mg (62 %) Bsp. 2 als Tri-Ammoniumsalz. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/15/5).  $R_f = 0.4$ .  $C_{45}H_{57}N_3O_{18}S_4 \times 3NH_3$  (1107.31). MS  $(M + H)^+ = 1056.24$ .

### 15 Beispiel 3

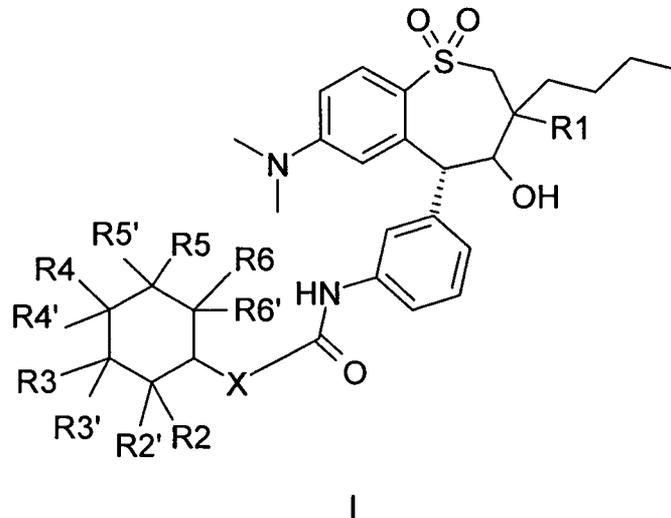


- 105 mg (0.13 mmol) Beispiel 1 werden in 3 ml Methylenchlorid und 3 ml Methanol gelöst und mit 0.5 ml 0.5 M HCl/Methanol versetzt. Nach Zugabe von 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) wird 5 Stunden bei 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Die
- 5 Palladium-kohle wird mit Hilfe eines Spritzenfilters abgetrennt und man erhält nach entfernen des Lösungsmittel 80 mg (97 %) Beispiel 3 als farbloser Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3).  $R_f = 0.3$ .  $C_{31}H_{45}N_3O_9S$  (635.78). MS  $(M + H)^+ = 636.30$ .

## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

10 X CH<sub>2</sub>, O, NH;R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

15 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', R6, R6' unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20 C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl,

wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

10 X O, NH;

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

15 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', R6, R6' unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20 C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei  $n = 0 - 6$  sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

25 NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei  $n = 0 - 6$  sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

30

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

X NH;

5

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', R6, R6' unabhängig voneinander H, OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

10

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

15

NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

20

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

25

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

X NH;

30

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

R2', R3', R4', R5', R6' H;

R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander OH, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

C(=NH)(NH<sub>2</sub>), PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, SO<sub>3</sub>H, OSO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub>, S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann und der Phenylrest bis zu zweifach mit F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub> substituiert sein kann; NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Acyl, Phenyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei n = 0 – 6 sein kann, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

X NH;

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;

R2', R3', R4', R5', R6' H;

R2, R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

OSO<sub>3</sub>H, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl, wobei  
n = 0 – 6 sein kann und wobei der Phenylring ein bis 3-fach  
substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CONH<sub>2</sub>;

5

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

6. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis  
10 5, zur Anwendung als Arzneimittel.
7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder  
mehreren der Ansprüche 1 bis 5.
- 15 8. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder  
mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
9. Arzneimittel, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren  
Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren,  
20 enthält.
10. Arzneimittel, gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren  
Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-  
Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten,  
25 PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten,  
Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, MTP-Inhibitoren, CETP-  
Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren,  
Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen  
Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten,  
30 Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide,  
Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der  
Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-

Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1, Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Modulatoren des GPR40, Inhibitoren der hormonsensitiven Lipase, Hemmstoffe der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3 beta, Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten, , CB1-Rezeptor Antagonisten ,MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten oder Amphetamine enthält.

20

11. Arzneimittel, gemäß einem der Ansprüche 7, 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Hilfsstoff eine oder mehrere Metallsalze enthält.

25

12. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

30

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
- 5 15. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.
- 10 16. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
- 15 17. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.
- 20 19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schizophrenie.
20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Alzheimer.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/009394

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D337/08 A61K31/08				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07D				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) cited in the application the whole document	1-20		
A	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6 March 2003 (2003-03-06) the whole document	1-20		
A	WO 2004/076430 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; STARKE INGEMAR [SE]; ALE) 10 September 2004 (2004-09-10) the whole document	1-20		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.				
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     *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                 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     *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.                      *&amp;* document member of the same patent family                 </td> </tr> </table>			*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
*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  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">26 Februar 2008</p>		Date of mailing of the international search report  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">05/03/2008</p>		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Nikolai, Joachim</p>		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/009394

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5994391	A	30-11-1999	NONE
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			
WO 03018024	A	06-03-2003	BR 0212031 A 03-08-2004
			CA 2457976 A1 06-03-2003
			CN 1655792 A 17-08-2005
			EP 1425018 A1 09-06-2004
			HR 20040171 A2 31-10-2004
			HU 0401318 A2 28-10-2004
			JP 2005501861 T 20-01-2005
			MA 26317 A1 01-10-2004
			MX PA04001328 A 05-05-2004
			NO 20040702 A 19-05-2004
			NZ 531293 A 26-08-2005
			OA 12654 A 15-06-2006
			PL 366851 A1 07-02-2005
			RU 2297222 C2 20-04-2007
			US 2003158119 A1 21-08-2003
			UY 27419 A1 30-04-2003
			YU 11104 A 15-12-2006
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			
WO 2004076430	A	10-09-2004	EP 1597245 A1 23-11-2005
			JP 2006518728 T 17-08-2006
			US 2006094884 A1 04-05-2006
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2007/009394

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
INV. C07D337/08 A61K31/08

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

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
A61K C07D

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

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

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

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30. November 1999 (1999-11-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-20
A	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6. März 2003 (2003-03-06) das ganze Dokument	1-20
A	WO 2004/076430 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; STARKE INGEMAR [SE]; ALE) 10. September 2004 (2004-09-10) das ganze Dokument	1-20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegender ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Februar 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05/03/2008

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Nikolai, Joachim

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009394

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5994391	A	30-11-1999	KEINE
WO 03018024	A	06-03-2003	BR 0212031 A 03-08-2004 CA 2457976 A1 06-03-2003 CN 1655792 A 17-08-2005 EP 1425018 A1 09-06-2004 HR 20040171 A2 31-10-2004 HU 0401318 A2 28-10-2004 JP 2005501861 T 20-01-2005 MA 26317 A1 01-10-2004 MX PA04001328 A 05-05-2004 NO 20040702 A 19-05-2004 NZ 531293 A 26-08-2005 OA 12654 A 15-06-2006 PL 366851 A1 07-02-2005 RU 2297222 C2 20-04-2007 US 2003158119 A1 21-08-2003 UY 27419 A1 30-04-2003 YU 11104 A 15-12-2006
WO 2004076430	A	10-09-2004	EP 1597245 A1 23-11-2005 JP 2006518728 T 17-08-2006 US 2006094884 A1 04-05-2006