

(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
8. Mai 2008 (08.05.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/052658 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 205/08 (2006.01) A61K 31/397 (2006.01)
C07D 263/22 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/009018

(22) Internationales Anmeldedatum:

18. Oktober 2007 (18.10.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 051 655.9

2. November 2006 (02.11.2006) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAEHNE, Gerhard [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926

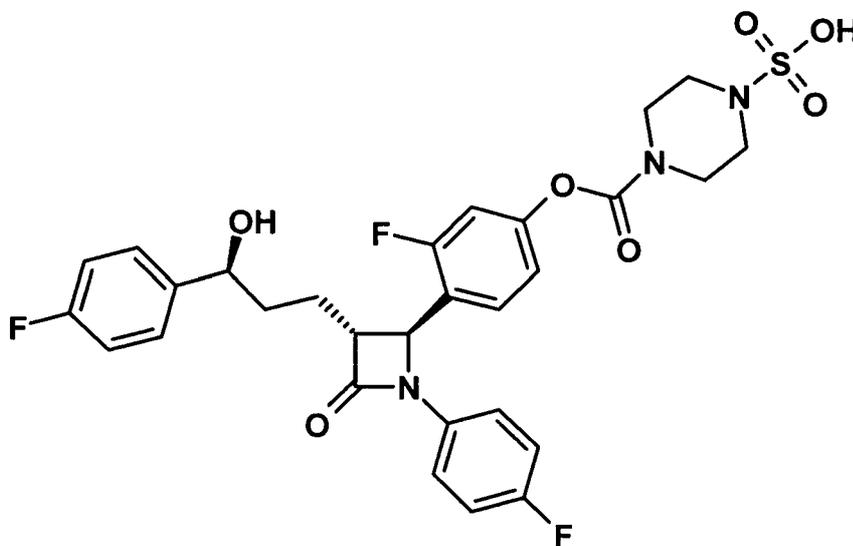
Frankfurt am Main (DE). FRICK, Wendelin [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). LINDENSCHMIDT, Andreas [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). KRAMER, Werner [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). GRAF, Claus-Dieter [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). SCHMIDER, Wolfgang [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL DIPHENYLAZETIDINONE SUBSTITUTED BY PIPERAZINE-1-SULFONIC ACID HAVING IMPROVED PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUES MIT PIPERAZIN-1-SULFONSÄURE SUBSTITUIERTES DIPHENYLAZETIDINON MIT VERBESSERTEN PHARMAKOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the compound of the formula (I) and to its physiologically compatible salts. The compound is suitable, for example, as a hypolipidemic agent.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verbindung der Formel (I) sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindung eignet sich z.B. als Hypolipidämitikum.

WO 2008/052658 A1



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.

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).

(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,

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

Beschreibung

Neues mit Piperazin-1-sulfonsäure substituiertes Diphenylazetidinon mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften

5

Die Erfindung betrifft ein mit Piperazin-1-sulfonsäure substituiertes Diphenylazetidinon und dessen physiologisch verträgliche Salze.

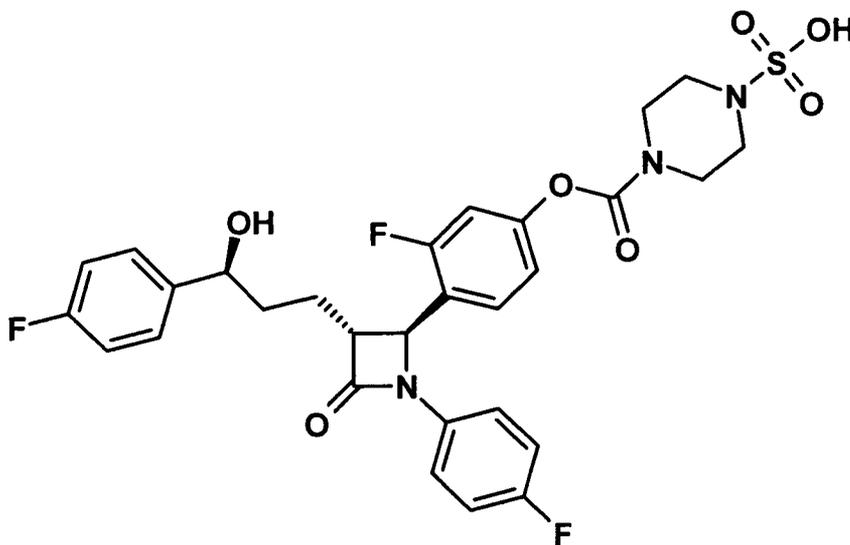
Es sind bereits strukturähnliche Diphenylazetidinone sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie beschrieben worden (WO 2004/000804).

10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die im Gegensatz zu den in WO 2004/000804 beschriebenen Verbindungen eine deutlich verbesserte Wirkung aufweist. Insbesondere sollte ein mit Piperazin-1-sulfonsäure substituiertes Diphenylazetidinon mit verbesserter Wirkung zur Verfügung gestellt werden.

15

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



20

I

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Salze sind Ammoniumsalze, 5 Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Zinksalze, Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol)-, Diethanolamin-, Lysin-, Arginin-, Cholin-, Meglumin- oder Ethylendiamin-Salze.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch in verschiedenen polymorphen Formen 10 vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Form. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindung gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

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

Die Verbindung der Formel I stellt ein ideales Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindung der 20 Formel I eignet sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren 25 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 30 allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,01 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,05 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag.

Oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände kann die Verbindung gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegt sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder

Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteter Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 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) oder HMR 1964 oder Levemir® (insulin detemir) oder solche, wie sie
5 in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera® oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate und GLP-1 Agonisten wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 von Novo Nordisk A/S, in WO
10 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), BIM-51077, PC-DAC:Exendin-4 (ein Exendin-4 Analogon, welches kovalent an rekombinantes menschliches Albumin gebunden ist), Agonisten wie sie z.B. bei D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104 (2007) 943 beschrieben sind, solche wie sie in WO2006124529 beschrieben sind,
15 sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Antidiabetika umfassen auch Agonisten des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) Rezeptors wie sie z.B. in WO2006121860 beschrieben sind.
Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

- 20 Sulfonylharnstoffe,
- Biguanidine,
- Meglitinide,
- Oxadiazolidindione,
- Thiazolidindione,
- 25 Glukosidase-Inhibitoren,
- Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,
- Glukagon-Antagonisten,
- Glukokinaseaktivatoren,
- Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase
- 30 Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
- Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
- GLP-1-Agonisten,

Kaliumkanalöffner, wie z.B. Pinacidil, Cromakalim, Diazoxid oder solche wie sie bei R. D. Carr et al., *Diabetes* **52**, 2003, 2513-2518, bei J. B. Hansen et al, *Current Medicinal Chemistry* **11**, 2004, 1595-1615, bei T. M. Tagmose et al., *J. Med. Chem.* **47**, 2004, 3202-3211 oder bei M. J. Coghlan et al., *J. Med. Chem.* **44**, 2001, 1627-1653

5 beschrieben sind, oder diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden,

Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),
Insulin-Sensitizer,
Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder

10 Glykogenolyse beteiligt sind,
Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der
Glukoserückresorption,
Hemmstoffe der 11 β -HSD1,
Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),

15 Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe
und antilipidämische Wirkstoffe,
Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern,
Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,

20 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
Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,

25 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,

30 Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech,
WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497,
WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464, WO2005000353

(Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) oder wie in WO2004097655, WO2004000805, WO2004000804, WO2004000803, 5 WO2002050068, WO2002050060, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163 beschrieben, verabreicht.

10

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 Atorvastatin, verabreicht.

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

20

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

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 25 Kombination mit Synordia (R), einer festen Kombination von Fenofibrat mit Metformin, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit ISIS-301012, einem Antisense-Oligonukleotid, welches in der Lage 30 ist, das Apolipoprotein B Gen zu regulieren, verabreicht.

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

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

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

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

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

- 25 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, CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat) oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 oder in J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

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

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

- 5 Bei einer Ausführungsform 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, 10 AS-1552133 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib oder JTT-705 oder 15 solchen wie sie in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2006097169, WO2007041494 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 20 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 033099.1 und DE 10 2005 033100.9, WO2007009655-56 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 25 Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

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. 30 HMR1171, HMR1586, oder solchen wie in WO2005097738 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

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

15

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO-1886),
25 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.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, TAK-475 oder wie in WO2005077907, JP2007022943 beschrieben, verabreicht.

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

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aqonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten; NAR-Agonisten (Nikotinsäurerezeptoragonisten)), wie z.B. Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A oder solchen Verbindungen, wie sie in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006124490,
10 WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aqonisten des GPR116, wie sie z.B. in WO2006067531,
15 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),
20 verabreicht.

- 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, Gliclazide oder
25 Glimepirid verabreicht.

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

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

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

Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

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

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

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

- 10 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)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem α -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.

- 20 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.

- 25 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.

- 30 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.

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

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4), wie z. B. KST-48 (D.-O. Lee et al.:
Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)), verabreicht.
25

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.

30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Sitagliptin Phosphat, Saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093,

PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 oder ein anderes Salz davon oder solchen Verbindungen wie sie in WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308,
5 WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2, DE 10 2005 012873.4, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, WO2007015767,
10 WO2007024993, WO2007029086 beschrieben sind, verabreicht.

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

15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), wie z. B. BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009,
20 WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877,
25 WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481,
30 WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138695, WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren 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, 5 DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), 10 wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226 und Sergliflozin oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, 15 WO2007000445, WO2007014895 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des GPR40, wie sie z.B. in WO2007013689, WO2007033002 20 beschrieben sind, 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), WO2004065380, WO2007003960-62 und WO2007003964 beschrieben sind, verabreicht.

30

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

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

5

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, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691 beschrieben, verabreicht.

10

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

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

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

20
25

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

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

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.

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

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

10

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

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

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

NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);

25 NPY-5 Rezeptorantagonisten wie L-152804 oder wie sie z. B. in WO2006001318 beschrieben sind;

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

NPY-2-Rezeptorantagonisten wie sie z. B. in WO2007038943 beschrieben sind;

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36

30 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34) oder CJC-1643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424, WO2006095166 beschrieben sind;

Derivate des Peptids Obestatin wie sie WO2006096847 beschrieben sind;
CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten (wie z.B. Rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 oder Salze davon oder solche Verbindungen wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632, WO2001/64633, WO2001/64634, WO
5 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,
10 WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870,
15 WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054,
20 WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737 beschrieben sind);
25 Cannabinoid Rezeptor 1 / Cannabinoid Rezeptor 2 (CB1/CB2) modulierende Verbindungen wie sie z.B in WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737 beschrieben sind;
MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-
30 phenyl)-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,
WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901,
5 WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253,
WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077,
WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061,
WO2007041052 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, WO2006107661, WO2007003804,
WO2007016496, WO2007020213 beschrieben sind);
- Histamin H1 / Histamin H3 Modulatoren, wie z. B. Betahistin bzw. seinem
Dihydrochlorid;
- CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-
20 yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));
- CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);
- Urocortin-Agonisten;
- Agonisten des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-
phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO
25 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie
in JP2006111553, WO2002038543, WO2007048840-843 beschrieben sind;
- MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;
- MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845,
30 A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche
Verbindungen, wie sie in WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438,
WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898,

- WO2005070925, WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476,
WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780,
WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443,
WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075,
5 WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004,
WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669,
US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649 beschrieben sind);
- CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-
10 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;
Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);
gemischte Serotonin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Bupropion) oder
15 feste Kombinationen von Bupropion mit Naltrexon;
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);
gemischte Dopamin/Norepinephrin/Acetylcholin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.
20 Tesofensine);
5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-
933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180,
WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006077025,
WO2006103511 beschrieben sind);
25 5-HT₆ Rezeptor Modulatoren, wie z.B. E-6837 oder BVT-74316 oder solche wie sie
z.B. in WO2005058858, WO2007054257 beschrieben sind;
Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);
Galanin-Rezeptor Antagonisten;
Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);
30 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-
ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO
01/85695));

- Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. 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;
- 5 Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin);
Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569);
- 10 Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113 oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538 beschrieben;
- 15 Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in WO2004005277 beschrieben;
Inhibitoren der Stearoyl-CoA delta9 Desaturase (SCD1) wie sie z.B. in WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501124 beschrieben sind;
- 20 Oxyntomodulin;
Oleoyl-Estron
- oder Agonisten oder partiellen Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B. KB-2115 oder solche, wie in WO20058279,
- 25 WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913, WO2007039125 beschrieben, verabreicht.

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

30

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

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

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

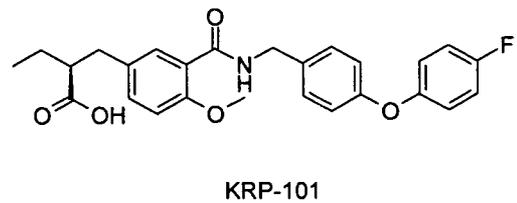
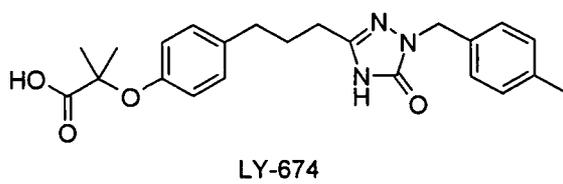
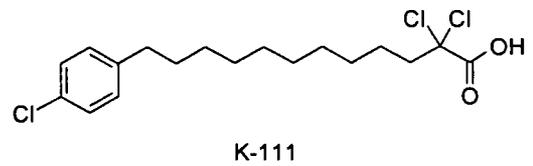
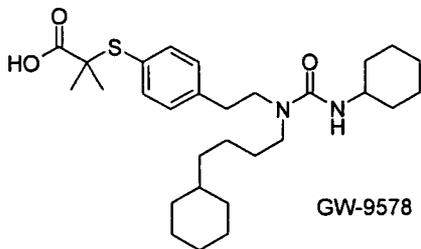
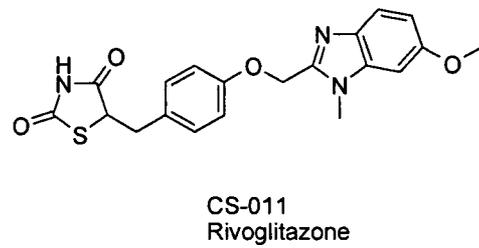
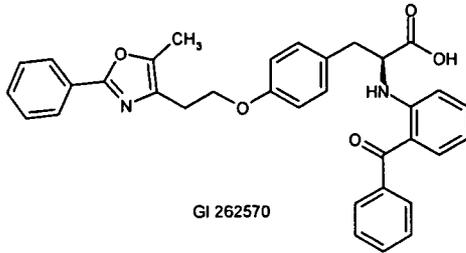
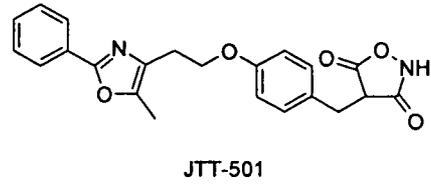
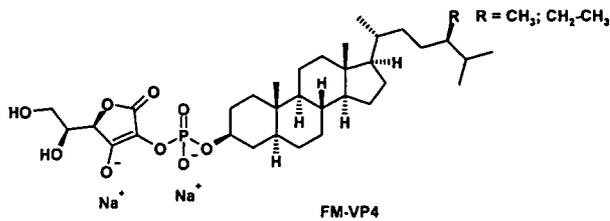
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder
Amphetamin.

10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

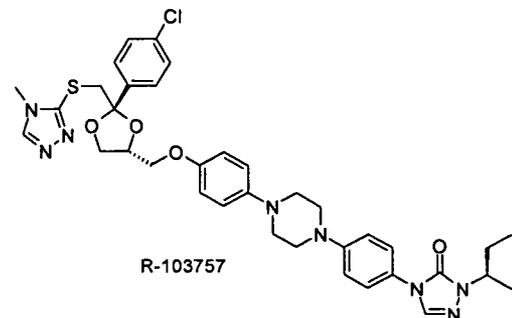
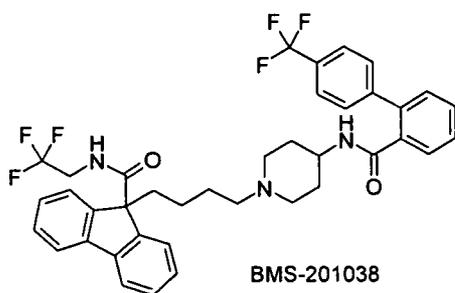
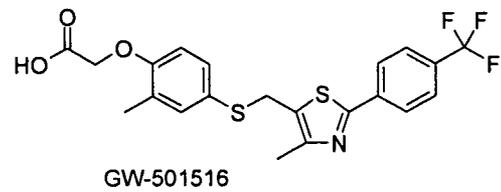
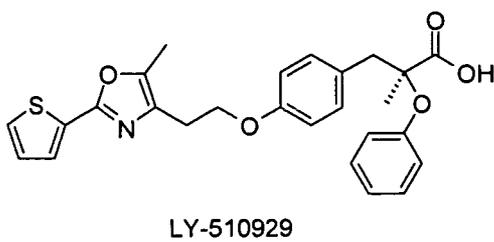
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinderivat, wie
15 z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben.

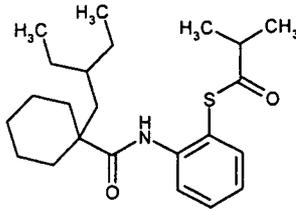
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®]
(Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,
20 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob
enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients
GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination
mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von
25 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
30 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als
unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

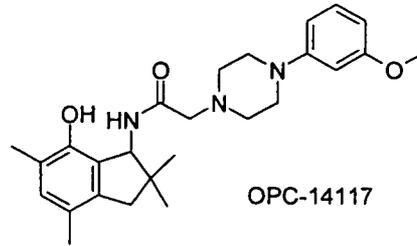


5

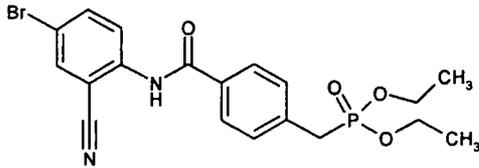




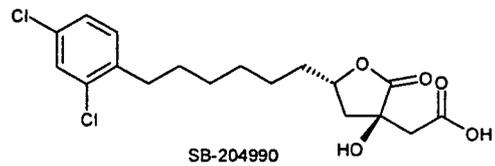
JTT-705



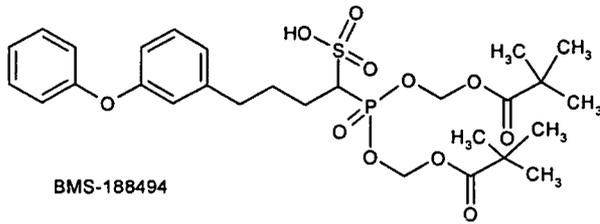
OPC-14117



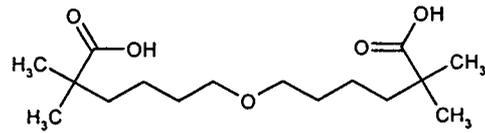
NO-1886



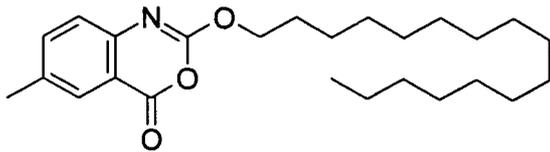
SB-204990



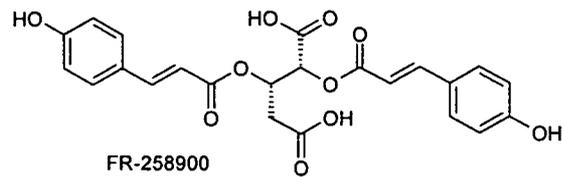
BMS-188494



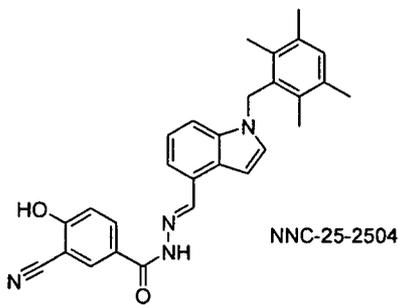
CI-1027



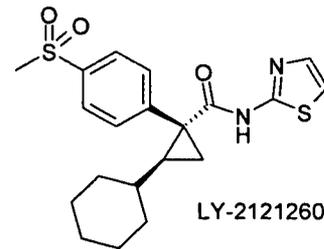
ATL-962



FR-258900

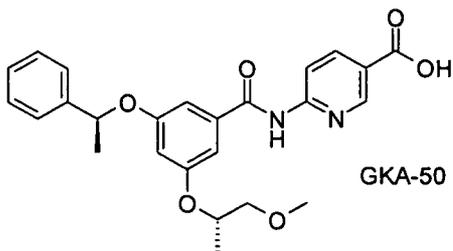


NNC-25-2504

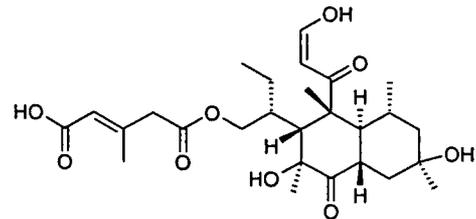


LY-2121260

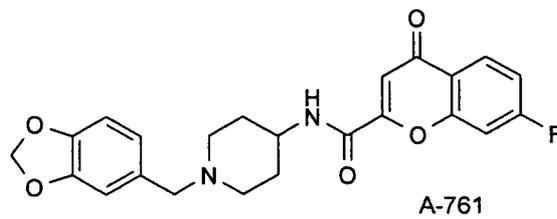
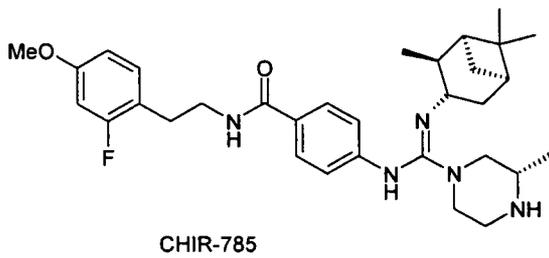
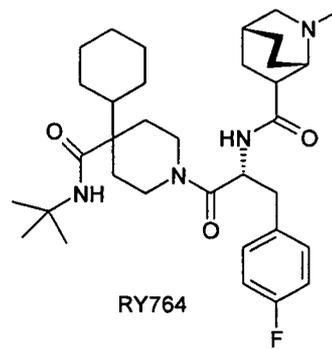
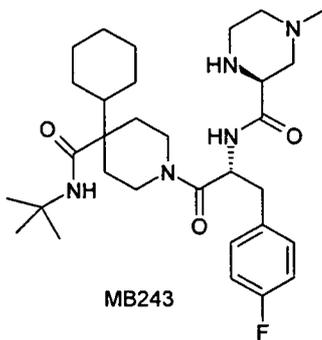
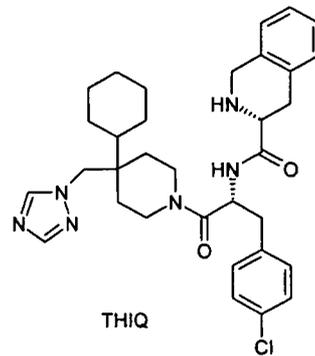
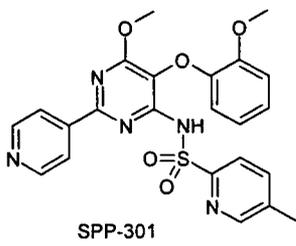
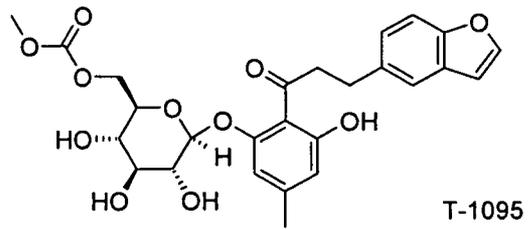
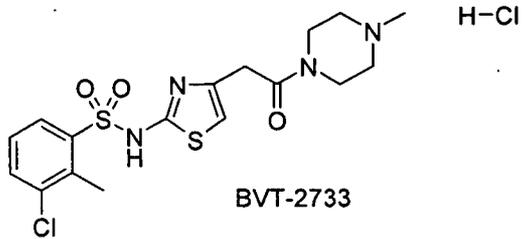
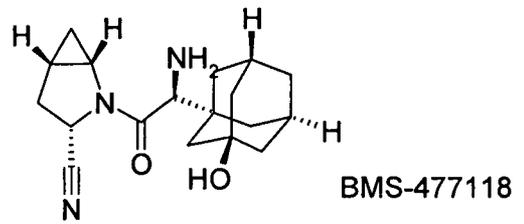
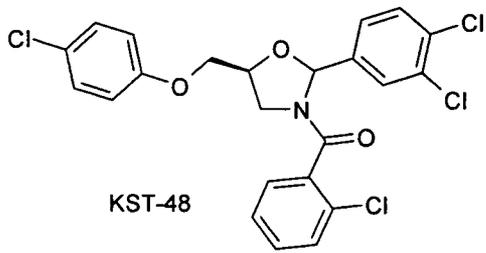
5

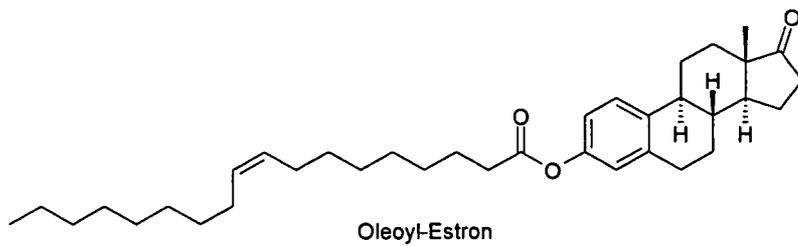
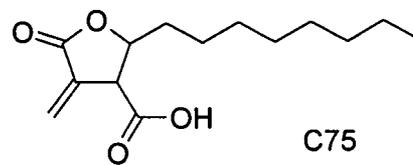
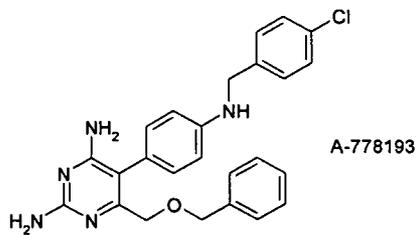
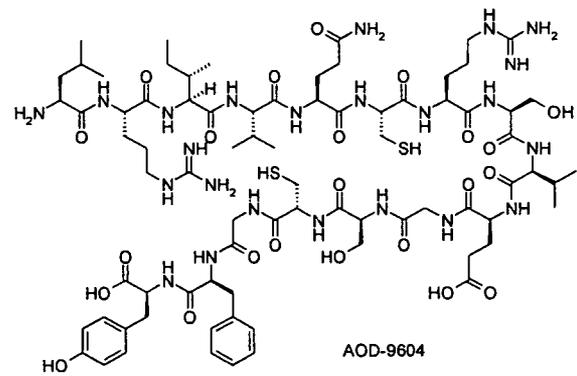
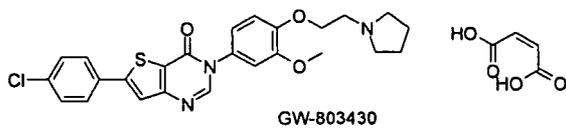
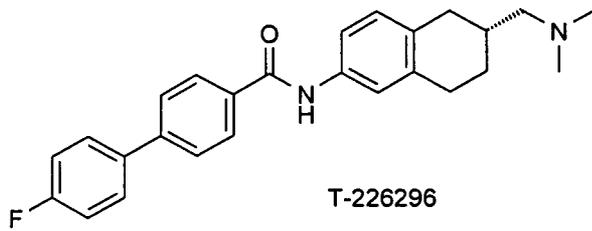
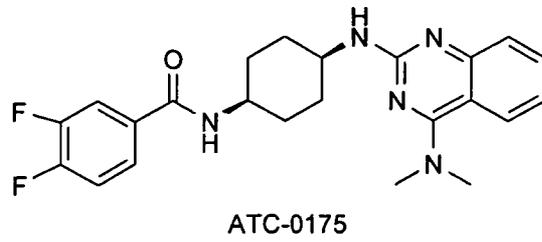
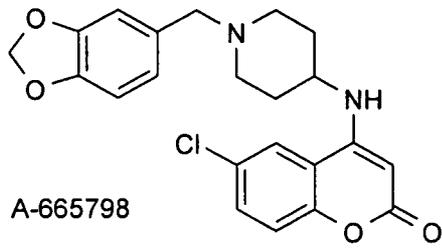


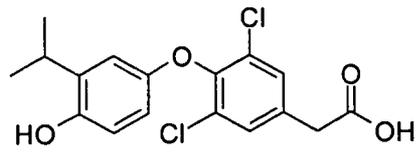
GKA-50



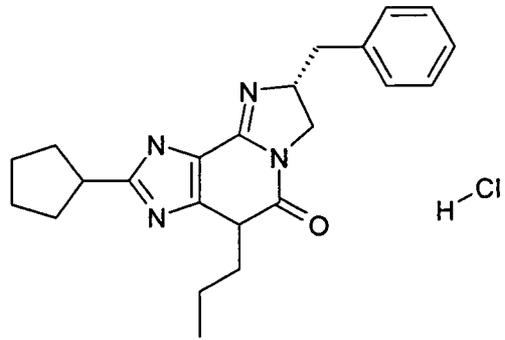
FR-225654



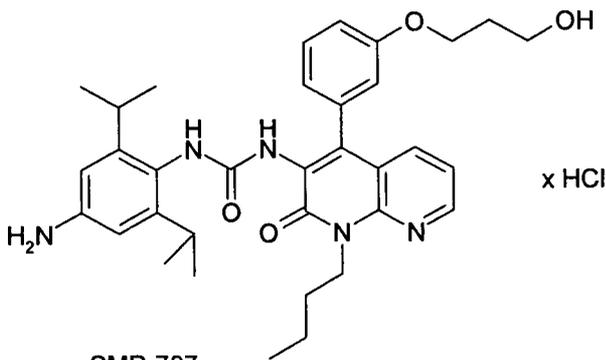




KB-2115

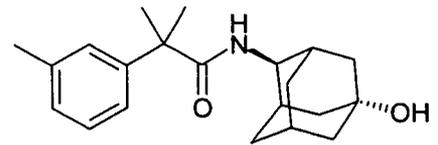


KCP-265

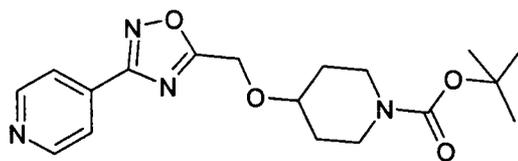


SMP-797

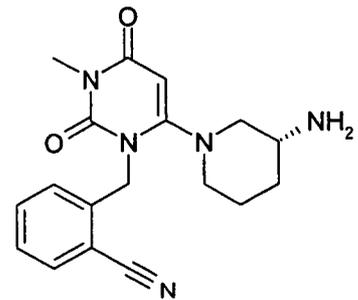
x HCl



JNJ-25918646

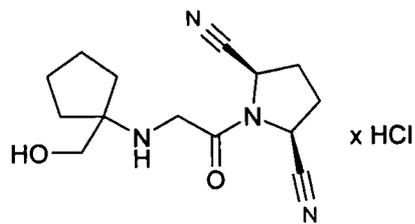


PSN-632408



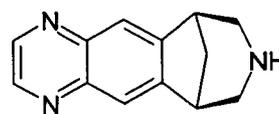
SYR-322

5

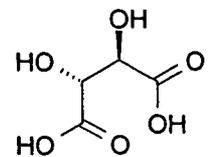


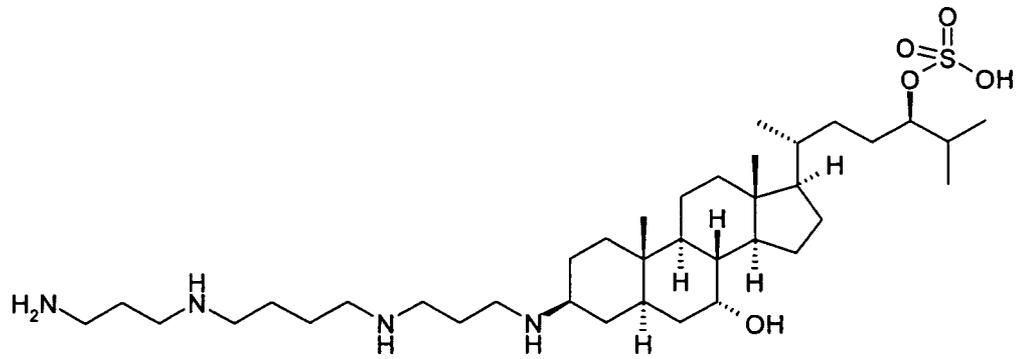
DP-893

x HCl

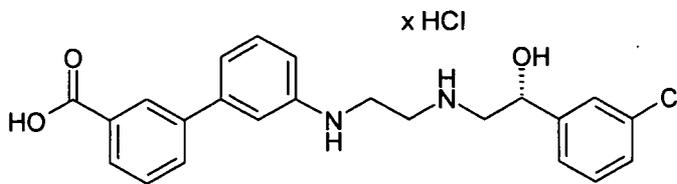


Varenicline Tartrat



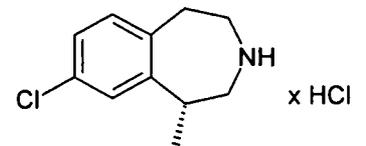


Trodusquemine



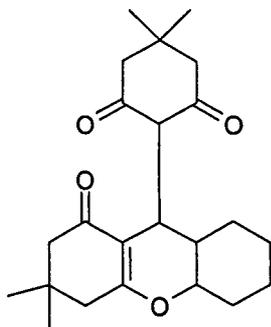
Solabegron

x HCl

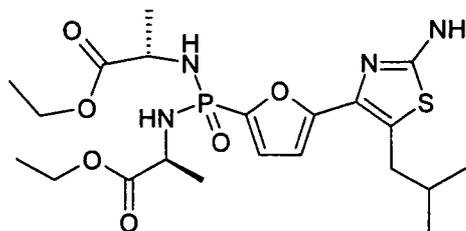


x HCl

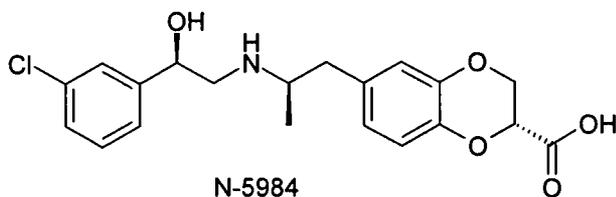
Lorcaserin Hydrochlorid



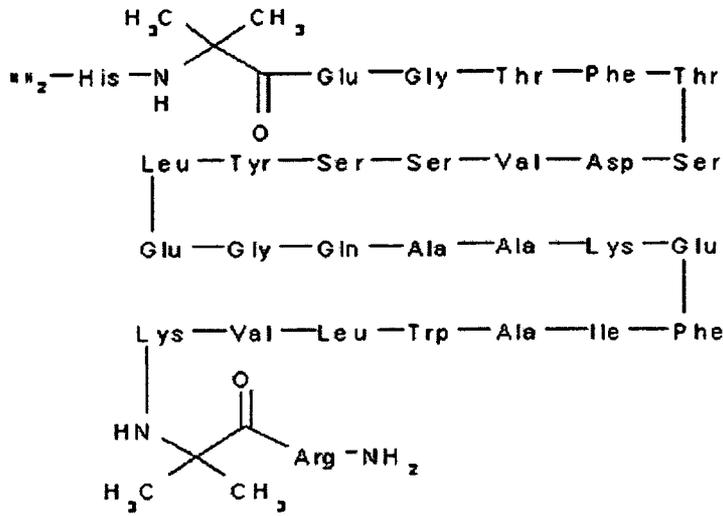
L-152804



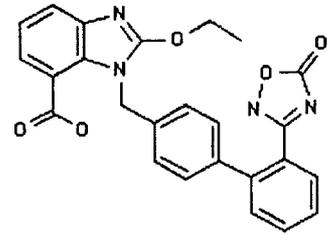
MB-06322
CS-917



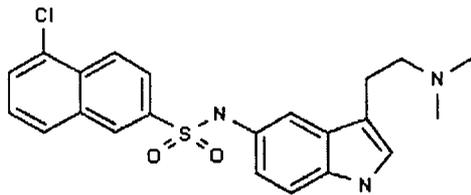
N-5984



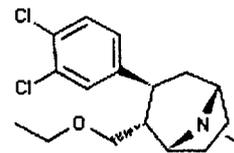
BIM-51077



TAK-536

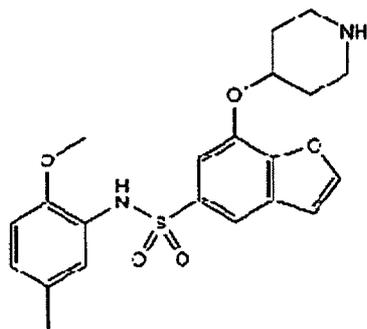


E-6837

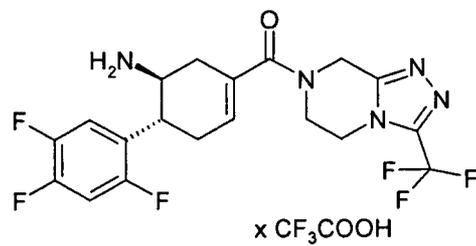


Tesofensine

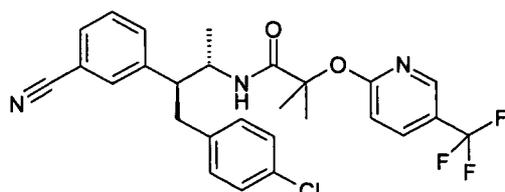
5



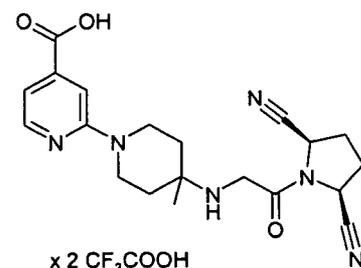
BVT-74316



ABT-341

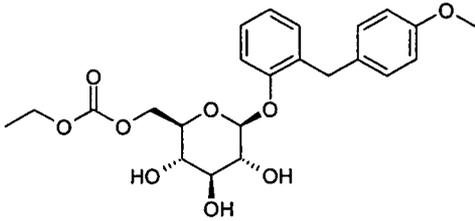


10

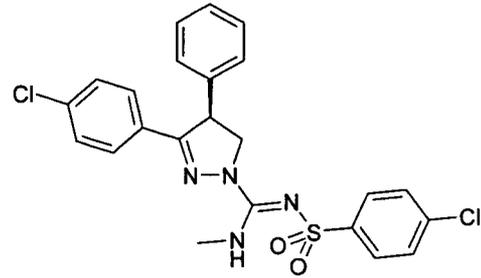


MK-0364

ABT-279

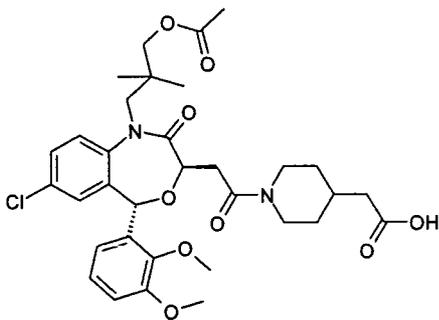


Sergliflozin

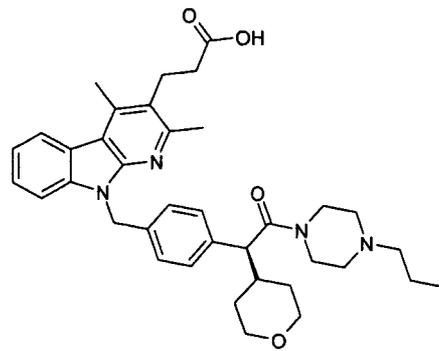


SLV-319

5

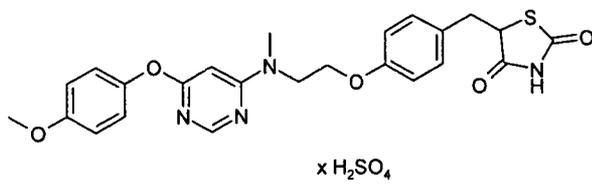


TAK-475



AS-1552133

10

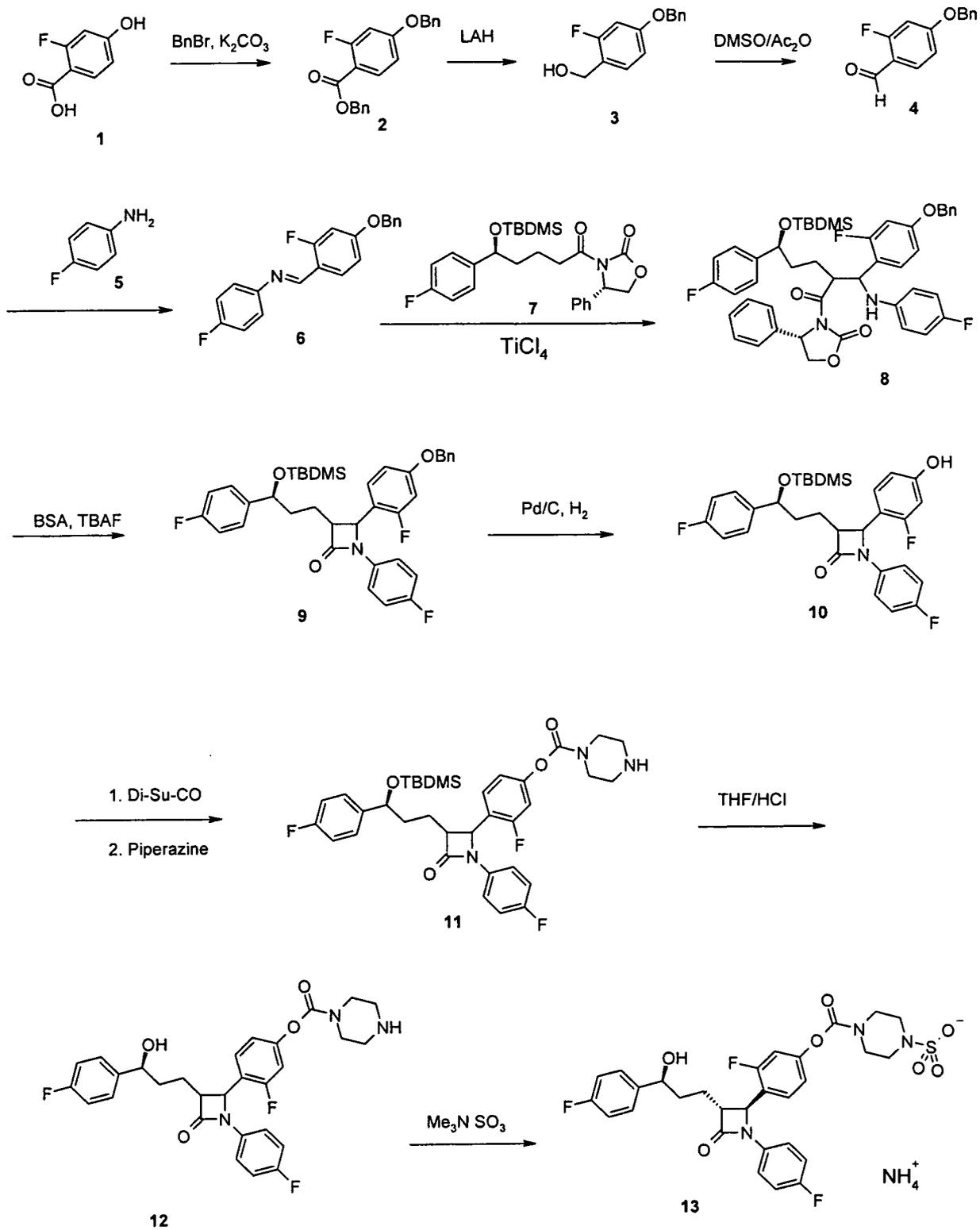


CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat)

Weiterhin sind folgende Wirkstoffe für Kombinationspräparate geeignet:

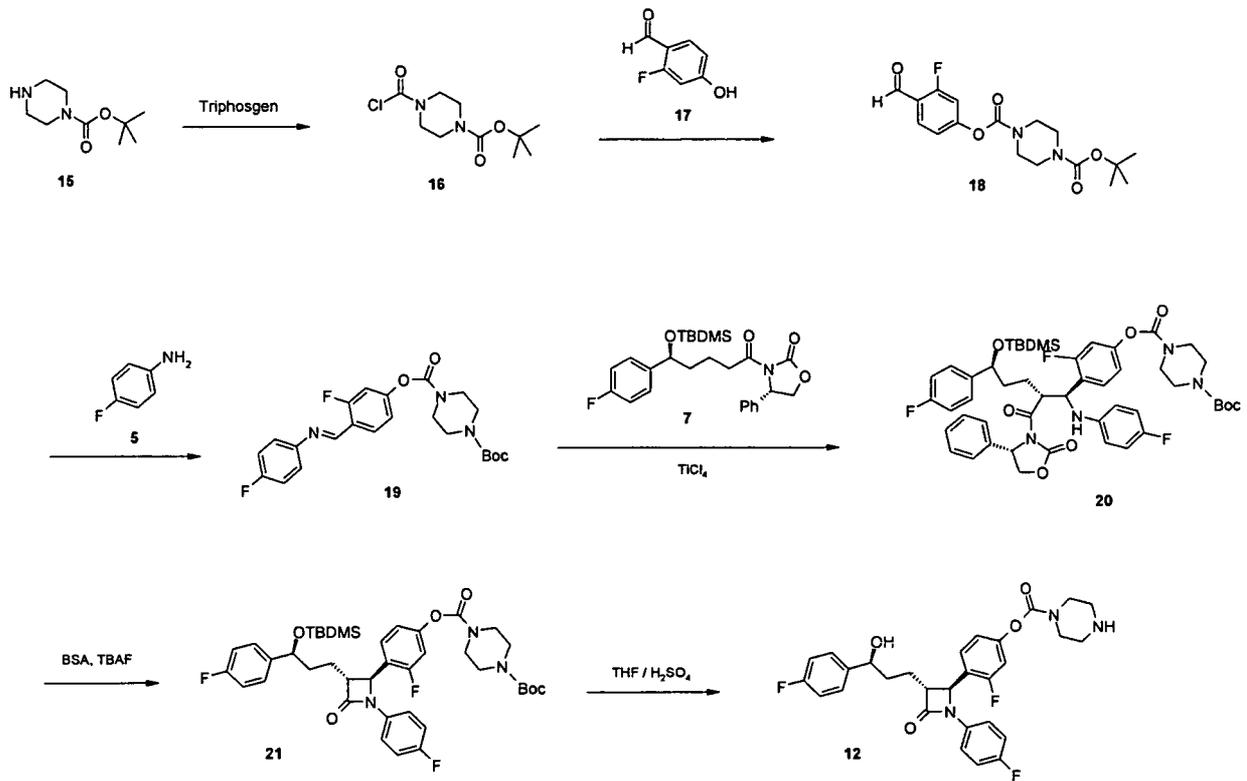
- Alle Antiepileptika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 15 genannt sind;
 - alle Antihypertonika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 17 genannt sind;
 - 5 alle Hypotonika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 19 genannt sind;
 - alle Antikoagulantia, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 20 genannt sind;
 - alle Arteriosklerosemittel, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 25 genannt sind;
 - alle Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 27 genannt sind;
 - 10 alle Diuretika und Durchblutungsfördernde Mittel, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 36 und 37 genannt sind;
 - alle Entwöhnungsmittel/Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 39 genannt sind;
 - alle Koronarmittel und Magen-Darm-Mittel, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 55 und
 - 15 60 genannt sind;
 - alle Migränemittel, Neuropathiepräparate und Parkinsonmittel, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 61, 66 und 70 genannt sind.
- 20 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I und ihrer Salze gemäss Schema 1 und 2.

Schema 1



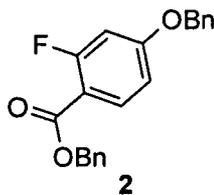
Das Intermediat 12 kann auch über folgenden Weg synthetisiert werden:

Schema 2



5

4-Benzyloxy-2-fluor-benzoesäure-benzylester 2



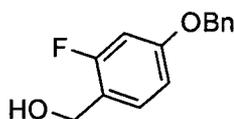
10

10.0 g (64 mmol) 2-Fluor-4-hydroxy-benzoesäure 1 (Aldrich) werden in 150 ml DMF, 25 ml (200 mmol) Benzylbromid und 40 g (290 mmol) Kaliumcarbonat suspendiert. Die Reaktionslösung lässt man 18 Stunde bei Raumtemperatur rühren. Zum Aufarbeiten wird 400 ml n-Heptan/Ethylacetat (4:1) zugegeben und 3 mal mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Kieselgel filtriert, eingengt und man erhält 22.5 g

perbenzylisiertes Rohprodukt 2.

4-Benzyloxy-2-fluor-benzylalkohol 3

5

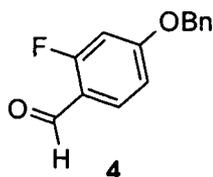


3

22.5 g (max 64 mmol) Rohprodukt 2 werden in 30 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst, mit weiteren 300 ml Diethylether verdünnt und auf 0°C gekühlt. Es wird eine 1 M
10 Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in Diethylether (80 ml) bei 0°C langsam zugetropft und anschließend 15 Minuten bei 0°C gerührt. Überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid wird durch Zugabe von 10 ml Ethylacetat zerstört. Um einen gut filtrierbaren Niederschlag zu bekommen, werden nacheinander vorsichtig 4 ml Wasser, 4 ml 10 %-ige Natronlauge und 8 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird über Kieselgel
15 filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und dann eingeeengt. Man erhält 19.8 g Rohprodukt 3.

4-Benzyloxy-2-fluor-benzaldehyd 4

20

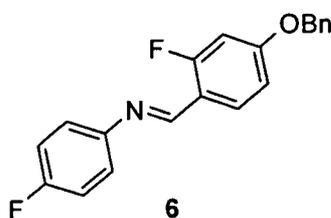


4

19.8 g Rohprodukt 3 werden in 200 ml DMSO und 100 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen lassen. Diese Reaktionslösung wird dann mit 500 ml n-Heptan/Ethylacetat (2:1) verdünnt und 3 mal mit gesättigter NaCl-Lösung
25 gewaschen, über Kieselgel filtriert und eingeeengt. Restliches Essigsäureanhydrid wird mit Toluol abgeraucht und der Rückstand in wenig n-Heptan/Ethylacetat (2:1) gelöst. 4,4 g Aldehyd 4 werden als Kristalle abgesaugt. Aus der Mutterlauge erhält man nach

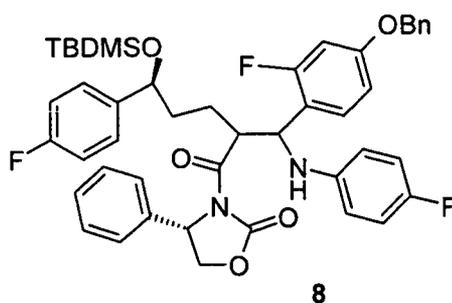
Flashchromatographie weitere 1,6 g Kristalle. Gesamtausbeute 6 g (41 % Ausbeute über 3 Stufen). Aldehyd **4** mit dem Molekulargewicht 230,24 (C₁₄H₁₁FO₂); MS (ESI⁺): 231,1 (M+H⁺).

5 (4-Benzyloxy-2-fluor-benzyliden)-(4-fluor-phenyl)-amin **6**



6,0 g (26,1 mmol) Aldehyd **4** und 5 ml (57 mmol) p-Fluoranilin **5** (Fluka) werden mit 250 ml Toluol 2 Stunden am Wasserabscheider gekocht, und man destilliert dabei
 10 rund 150 ml Toluol ab. Das restliche Toluol wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand wird mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 2:1 + 1% Triethylamin) gereinigt und man erhält 8,34 g (98 % Ausbeute) Imin **6** als kristallinen Feststoff (aus n-Heptan/Ethylacetat).

15 (S)-3-[(S)-2-[(4-Benzyloxy-2-fluor-phenyl)-(4-fluor-phenylamino)-methyl]-5-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentanoyl]-4-phenyl-oxazolidin-2-on **8**

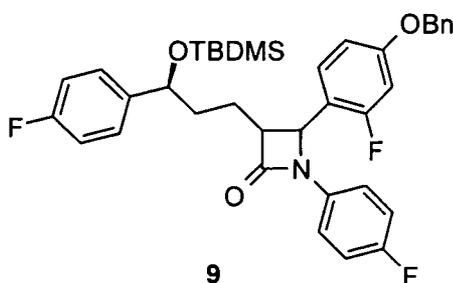


5.0 g (44.6 mmol) Oxazolidinon **7** werden zusammen mit 9 ml Diisopropylethylamin in
 20 120 ml Methylenchlorid gelöst und unter Argon auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man langsam 38 ml einer 1 M TiCl₄/Methylenchlorid-Lösung zu. Dann wird 5 Minuten auf 20°C erwärmt und danach auf -30°C abgekühlt. Bei -30°C wird eine Lösung von 8.3 g (25.7 mmol) Imin **6** in 100 ml Methylenchlorid zugegeben und 30 Minuten bei -30°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 100 ml Wasser extrahiert. Die

organische Phase wird über 100 ml Kieselgel filtriert. Die wässrige Phase wird nochmals mit 80 ml n-Heptan/Ethylacetat (2:1) extrahiert und die organische Phase wird verwendet um das Kieselgel der ersten Filtration nachzuwaschen. Die organische Phase wird eingeeengt und man erhält 36 g Rohprodukt **8**.

5

4-(4-Benzyloxy-2-fluor-phenyl)-3-[(S)-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-azetidin-2-on **9**



10

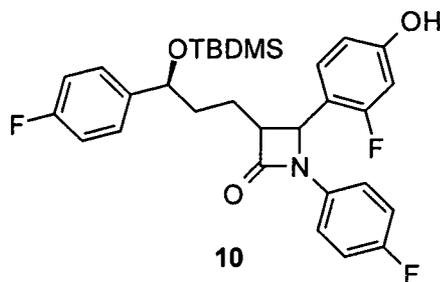
36 g Rohprodukt **8** werden in 500 ml Methyl-tert. Butylether (MTB-Ether) gelöst. Man tropft 40 ml Bis-trimethylsilylacetamid (BSA) zu und kühlt auf 0°C ab. Nach Zugabe von 20 ml 1 M Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF lässt man auf

15 Raumtemperatur erwärmen und rührt noch 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Die Reaktionslösung wird über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Flashchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat 4:1 bis 2:1) gereinigt und man erhält 12.3 g (74 % über 2 Stufen als Diastereomeregemisch) beta-Lactam **9**. Die weiteren Reaktionen werden bis zum

20 Ammoniumsalz des Sulfats **13** kann dann durch Umkristallisation zum reinen Diastereomer getrennt werden.

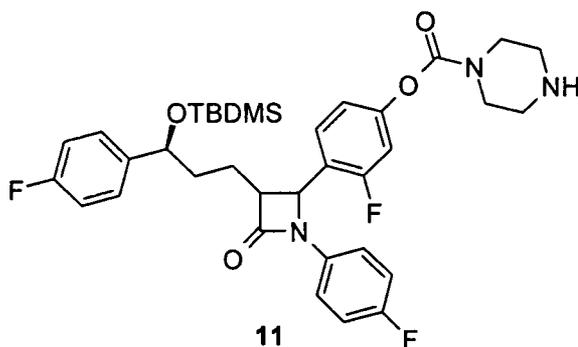
3-[(S)-3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-4-(2-fluor-4-hydroxy-phenyl)-1-(4-fluor-phenyl)-azetidin-2-on **10**

25



12.3 g (19.0 mmol) Lactam **9** werden in 120 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2.5 g 10 % Pd auf Aktivkohle 18 Stunden bei 6 bar Wasserstoff hydriert. Die Palladiumaktivkohle wird über wenig Kieselgel abgetrennt und eingengt. Man erhält 5 10.6 g Rohprodukt **10**.

Piperazin-1-kohlensäure-4-[3-[(S)-3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-fluor-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-fluor-phenyl ester **11**

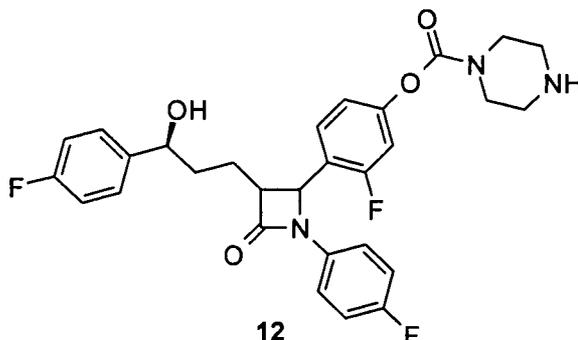


10

5.4 g (9.6 mmol) Verbindung **10** werden in 50 ml Acetonitril gelöst. Man gibt nach einander 5 ml Triethylamin und 4 g (15.6 mmol) Di-Su-CO (Fluka) zu und lässt 90 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Dann tropft man die Reaktionslösung in eine 15 Lösung von 4 g Piperazin in 50 ml Acetonitril und rührt 3 Stunde nach. Die heterogene Reaktionslösung wird direkt mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 100/7/1, dann 30/5/1, dann 30/10/3) gereinigt, und man erhält 1.6 g Produkt **11** als farblosen amorphen Feststoff und 3.35 g Edukt **10**.

20

Piperazin-1-kohlensäure-3-fluor-4-{1-(4-fluor-phenyl)-3-[(S)-3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenyl ester 12



5

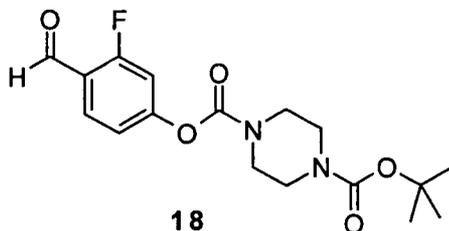
A) Nach Schema 1:

1.6 g (2.5 mmol) Verbindung 11 löst man in 50 ml THF. Nach Zugabe von 15 ml 2 N wässriger HCl lässt man die homogene Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird danach durch Zugabe einer Mischung von

10 Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak (30/10/30) basisch eingestellt und danach eingeeengt. Der Rückstand wird in wenig Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1 suspendiert und mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1 dann 30/10/3) gereinigt und man erhält 1.11 g Verbindung 12 als amorphen Feststoff mit dem Molekulargewicht 539.56 (C₂₉H₂₈F₃N₃O₄); MS (ESI⁺):
15 522.28 (M+H⁺-H₂O).

B) Nach Schema 2:

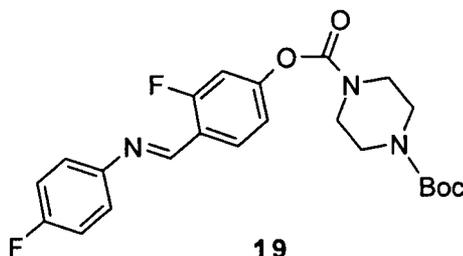
Zu einer Lösung von 5.2 g (6.90 mmol) Lactam 21 in 60 ml Tetrahydrofuran werden bei 50°C 10 ml 50%ige Schwefelsäure zugetropft. Die Lösung wird 2 Stunden bei 50°C
20 gerührt, auf 5°C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit 70 ml einer Mischung aus Dichlormethan/Methanol/ konz. Ammoniak (3/3/1) basisch gestellt. Nach Filtration wird zur Trockene eingedampft und das Produkt durch Kieselgelchromatographie (Dichlormethan/Methanol/ konz. Ammoniak 100/7/1, dann 30/5/1) gereinigt. Man erhält 2.52 g (68%) des Lactams 12 (diastereomerenrein; Piperazin-1-kohlensäure-3-fluor-4-
25 {(2S,3R)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[(S)-3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl}-phenyl ester) als viskoses Öl.

Piperazin-1,4-dicarbonsäure tert-butylester (3-fluor-4-formylphenyl)ester **18**

Zu einer Lösung von 53.0 g (0.175 mol) Triphosgen in 500 ml Dichlormethan werden
5 bei 5°C langsam 44 ml (0.55 mol) Pyridin zugetropft, gefolgt von einer Lösung von
93.1 g (0.5 mol) Piperazin-1-carbonsäure tert-butylester **15** (Fluka) in 280 ml
Dichlormethan. Die Lösung wird 1 Stunde bei 5°C und 30 min bei Raumtemperatur
nachgerührt und anschliessend mit 285 ml 3N-Salzsäure versetzt. Nach Trennung der
10 organischen Phasen mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung
wird bis auf ein Volumen von 500 ml eingeeengt.

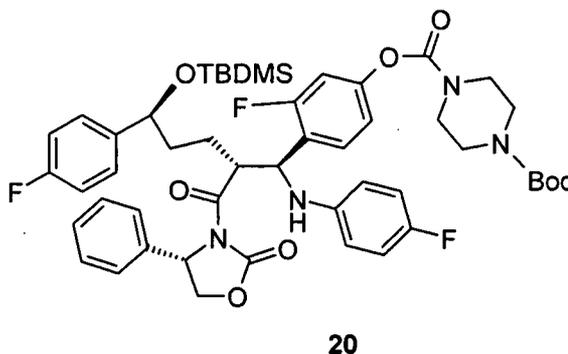
Zu der resultierenden, das hydrolyseempfindliche Säurechlorid **16** (A. R. Gangloff,
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2000**, *10*, 2357) enthaltenden Lösung werden 330 ml
15 N-Methyl-2-pyrrolidon und 69.0 g (0.5 mol) Kaliumcarbonat zugegeben. Bei 40°C wird
eine Lösung von 61.0 g (0.435 mol) 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd **17** (Apollo
Scientific) in 180 ml N-Methyl-2-pyrrolidon zugetropft und die Suspension
anschliessend 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei 10°C werden dann 500 ml
2 N-Salzsäure zugetropft und das Gemisch mit 500 ml Ethylacetat und 350 ml Wasser
20 versetzt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase mit Ethylacetat
extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit gesättigter
Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung
wird bis auf ein Volumen von 200 ml eingeeengt und bei 50°C mit 500 ml n-Heptan
versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert den ausgefallenen
25 Feststoff. Nach Trocknung erhält man 142 g (81%) kristallinen Aldehyd **18**
[C₁₇H₂₁FN₂O₅, M = 352.37 g/mol]; MS (ESI⁺): 297.0 (M-tBu+2H).

Piperazin-1,4-dicarbonsäure tert-butylester (3-fluor-4-[(E)-4-fluorphenylimino]-methyl)phenyl)ester **19**



- 5 Eine Suspension von 53.7 g (0.152 mol) des Aldehyds **18** in 150 ml Ethanol wird mit 16.9 g (0.152 mol) p-Fluoranilin **5** (Fluka) versetzt und 3 Stunden refluxiert. Bei 65°C werden dann 50 ml Diisopropylether zugetropft und die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 61 g (90%) kristallines Imin **19** [C₂₃H₂₅F₂N₃O₄; ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 8.7 (s, 1H),
- 10 8.1 (t, 1H), 7.4-7.1 (m, 6H), 3.6 (bs, 2H), 3.4 (bs, 6H), 1.4 (s, 9H)].

Piperazin-1,4-dicarbonsäure tert-butylester (4-[(1S,2R,5S)-5-(tert-butyl-dimethyl-silyl-oxo)-5-(4-fluorphenyl)-1-(4-fluorphenylamino)-2-((S)-4-phenyloxazolidin-2-on-3-carbonyl)pentyl]-3-fluorphenyl)ester **20**



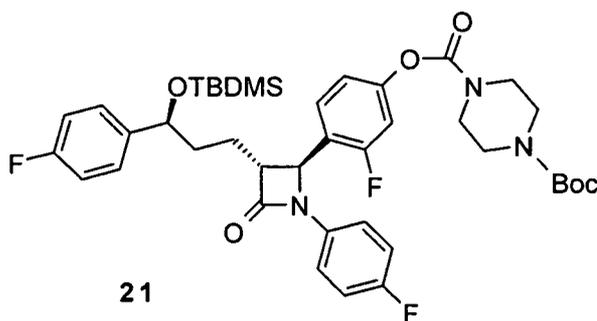
15

- Eine Lösung von 13.7 g (29.1 mmol) Oxazolidinon **7** in 60 ml Dichlormethan wird bei 0°C nacheinander mit 12 ml (69.6 mmol) Diisopropylethylamin und 32 ml (31.9 mmol) einer 1 M Titantetrachlorid/Dichlormethan-Lösung versetzt. Das Gemisch wird 45 min
- 20 bei Raumtemperatur gerührt und dann auf -30°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 14.2 g (31.9 mmol) Imin **19** in 35 ml Dichlormethan zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei -30°C nach und tropft dann eine Lösung von 8 ml Essigsäure

in 8 ml Dichlormethan zu. Das Reaktionsgemisch wird in 240 ml 1 N-Salzsäure gegossen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird der Grossteil des Lösungsmittels abdestilliert, die verbleibende Lösung mit 170 ml Ethanol versetzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 14.1 g (53%) diastereomerenreines, kristallines Produkt **20** [C₄₉H₅₉F₃N₄O₈Si, M = 917.12 g/mol]; MS (ESI⁺): 918.4 (M+H).

10

Piperazin-1,4-dicarbonsäure tert-butylester (4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(4-fluorphenyl)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-3-fluorphenyl)ester **21**

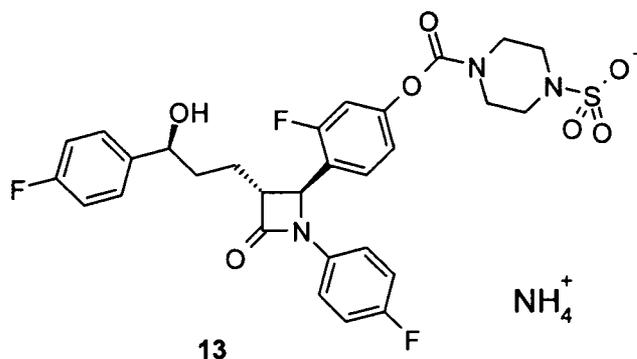


15

Eine Lösung von 14.0 g (15.3 mmol) Produkt **20** in 100 ml Toluol wird bei Raumtemperatur mit 12 ml (45.9 mmol) Bistrimethylsilylacetamid versetzt, 30 min nachgerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0.76 ml (0.8 mmol) 1 M Tetrabutylammoniumfluorid/Tetrahydrofuran-Lösung zugegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit 40 ml 1 N-Salzsäure versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Diisopropylether/n-Heptan kristallisiert. Nach Trocknung erhält man 7.5 g (65%) diastereomerenreines, kristallines Lactam **21** [C₄₀H₅₀F₃N₃O₆Si, M = 753.94 g/mol]; MS (ESI⁺): 622.2 (M-OSiMe₂tBu).

25

4-(3-Fluor-4-((2S,3R)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[(S)-3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-phenoxy-carbonyl)-piperazin-1-sulfonsäure Ammonium Salz 13

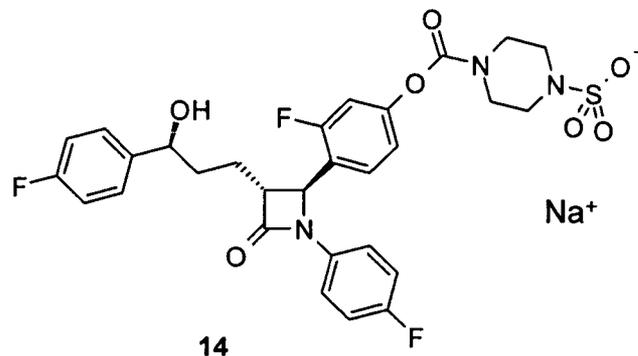


- 5 1.04 g (1.9 mmol) Verbindung **12** werden in 20 ml Methanol gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von 1 g (7.18 mmol) Trimethylaminschwefeltrioxid-Komplex rührt man 2 Stunden bei 0°C. Die Reaktion wird mit 10 ml Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/10/3 versetzt und die Suspension über wenig Kieselgel filtriert und mit Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/10/3 nachgewaschen. Dann
- 10 wird eingengt und der Rückstand mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak 30/5/1, dann 30/10/3, dann 30/15/5) gereinigt. Man erhält 1.2 g Schwefelsäureamid **13**. Dieses wird in wenig Methanol gelöst (2 bis 3 ml) und dann mit 30 ml Acetonitil verdünnt. Dann wird am Rotationsverdampfer vorsichtig eingengt, bis die Kristallisation beginnt (rund 15 ml
- 15 abdestillieren). Die Kristalle werden abgesaugt und mit Acetonitil gewaschen. Man erhält 777 mg kristallines Produkt **13** (Schmelzpunkt 133-149°C) mit dem Molekulargewicht 619.62 (C₂₉H₂₈F₃N₃O₇S x NH₃); MS (ESI⁺): 602.33 (M+H⁺-H₂O) und 355 mg Mutterlauge. Das kristalline Produkt ist diastereomeren rein und die Mutterlauge ein Diastereomeregemisch.

20

25

4-(3-Fluor-4-((2S,3R)-1-(4-fluor-phenyl)-3-[(S)-3-(4-fluor-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-4-oxo-azetidin-2-yl)-phenoxy-carbonyl)-piperazin-1-sulfonsäure Natrium Salz 14



- 5 100 mg der Verbindung **13** werden in einem Gemisch von 3 ml Acetonitril und 3 ml Wasser gelöst und mit einem Überschuß Natriumhydrogencarbonat versetzt. Die Mischung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird in Methanol/Wasser aufgenommen und wieder eingengt. Diese Prozedur wird einige Male wiederholt. Man erhält kristallines
- 10 Natriumsalz **14** als Hydrat mit einem Schmelzpunkt von 175°C.

Alternativ kann das Natriumsalz wie auch das Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Zink-, L-Lysin-, L-Arginin-, Tris(hydroxymethyl)-Aminomethan-, und N-Methyl-D-Glucamin-Salz mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie gewonnen werden.

15

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

- 20 NMRI- Mäuse (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechsellkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (¹⁴C-Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.
- 25 Zusätzlich werden die Tiere werden 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (¹⁴C-Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ³H-TCA

(Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.b. 1 μCi /Maus bis 5 μCi /Ratte)

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

Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol
 (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.
 Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz
 10 wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ^{14}C -Cholesterol-label)
 (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

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

Auswertung:

Leberproben:

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

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

Beispiel Nr.	ED_{50} (Leber) [mg/Maus]
I (Ammoniumsalz)	0.01

30

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

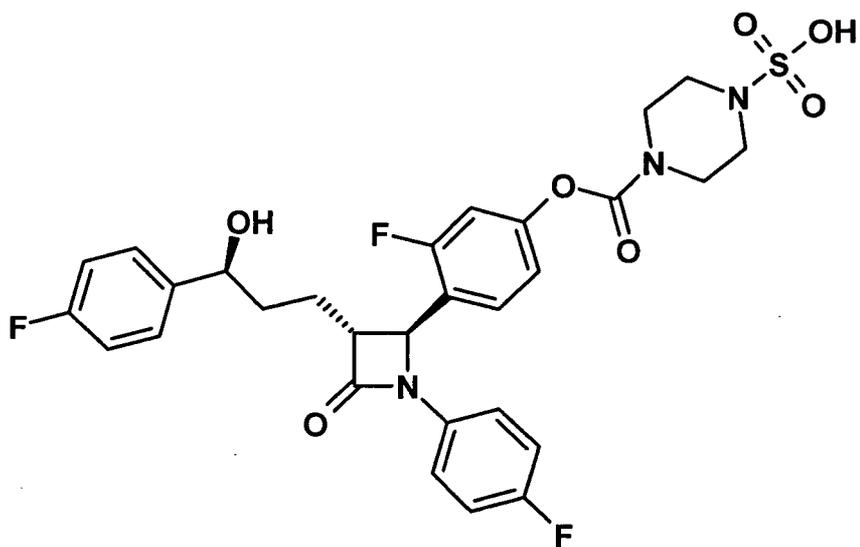
Als Vergleichsverbindung wurde die strukturell ähnlichste Verbindung aus WO 2004/000804 ausgewählt, dabei handelt es sich um das dort offenbarte Beispiel LVIII.

	<u>Beispiel Nr.</u>	<u>ED₅₀ (Leber) [mg/Maus]</u>
5	LVIII aus WO 2004/000804	0.1

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I ist somit 10-fach besser wirksam als die Vergleichsverbindung LVIII aus WO 2004/000804.

Patentansprüche:

5 1. Verbindung der Formel I,



10 I

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1.

15

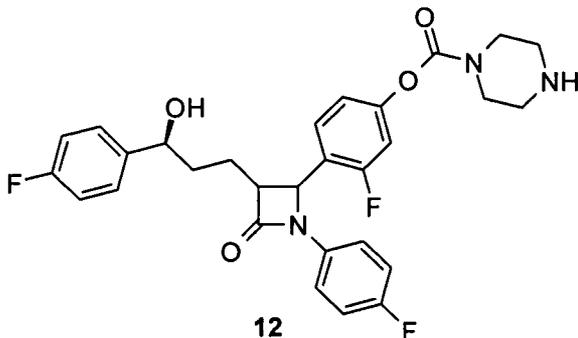
3. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

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

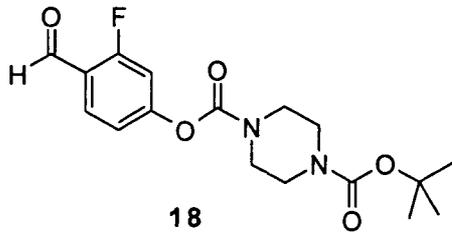
5. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, Antiadiposita, Anorektika, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, , polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Vitaminen, Lipoprotein-Lipase Modulatoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Derivate des GLP-1, GLP-1, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Hemmstoffen der Glykogenphosphorylase, Glukagonrezeptorantagonisten, Glukokinaseaktivatoren, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fruktose-1,6-bisphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fruktose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1, Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natriumabhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Modulatoren des GPR40, Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase, Hemmstoffen der Acetyl-CoA-Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3, CART-Modulatoren, NPY-Antagonisten, Peptid YY 3-36, Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten, MCH Rezeptor Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, Histamin H3-Agonisten, CRF-Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Rezeptor-Agonisten, 5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten, 5-HT₆ Rezeptor Antagonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, humanes Wachstumshormon, AOD-9604, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, Ghrelin Antagonisten, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptin, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, RXR-Modulatoren, Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen,

Inhibitoren der Fettsäuresynthase, Oxyntomodulin, Oleoyl-Estron oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

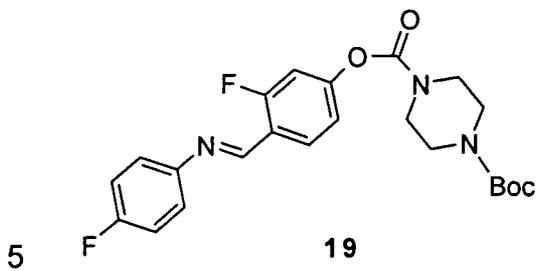
- 5 6. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur
Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindung gemäß
Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch
10 geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung
geeignete Form gebracht wird.
8. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
- 15 9. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.
10. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
20 Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
11. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines
Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
- 25 12. Verbindung der Formel 12



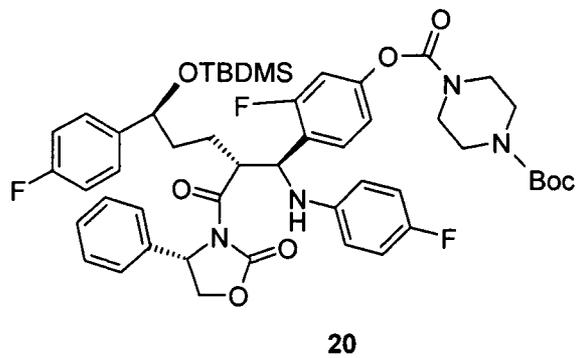
13. Verbindung der Formel 18



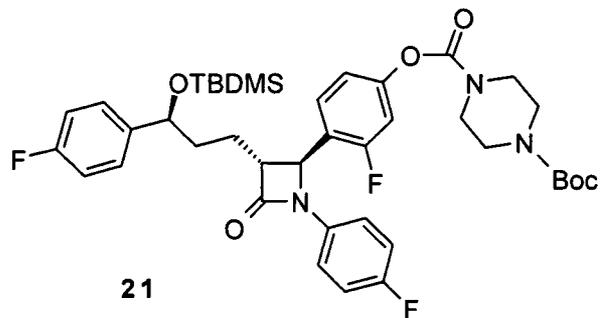
14. Verbindung der Formel 19



15. Verbindung der Formel 20



10 16. Verbindung der Formel 21



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/009018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/08 C07D263/22 C07D295/205 A61K31/397 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/000804 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 31 December 2003 (2003-12-31) cited in the application claim 1; examples XXXVI, XLI, LVIII -----	1-16

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

10 Januar 2008

Date of mailing of the international search report

17/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/009018

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004000804 A	31-12-2003	AU 2003242616 A1	06-01-2004
		BR 0311940 A	05-04-2005
		CA 2490109 A1	31-12-2003
		CN 1662493 A	31-08-2005
		DE 10227506 A1	08-01-2004
		EP 1517892 A1	30-03-2005
		HR 20041203 A2	30-06-2005
		JP 2005533072 T	04-11-2005
		MA 27252 A1	01-03-2005
		MX PA04012236 A	25-02-2005
		NZ 537304 A	28-10-2005
		UY 27851 A1	31-12-2003
		ZA 200409381 A	31-05-2006

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009018

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D205/08 C07D263/22 C07D295/205 A61K31/397 A61P3/06

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

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

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

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/000804 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 31. Dezember 2003 (2003-12-31) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiele XXXVI, XLI, LVIII -----	1-16

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

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- * & * Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
10. Januar 2008	17/01/2008

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 Seelmann, Ingo
---	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009018

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2004000804 A	31-12-2003	AU 2003242616 A1	06-01-2004
		BR 0311940 A	05-04-2005
		CA 2490109 A1	31-12-2003
		CN 1662493 A	31-08-2005
		DE 10227506 A1	08-01-2004
		EP 1517892 A1	30-03-2005
		HR 20041203 A2	30-06-2005
		JP 2005533072 T	04-11-2005
		MA 27252 A1	01-03-2005
		MX PA04012236 A	25-02-2005
		NZ 537304 A	28-10-2005
		UY 27851 A1	31-12-2003
		ZA 200409381 A	31-05-2006
