

(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
26. Oktober 2006 (26.10.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/111321 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 275/04 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 Frankfurt am Main (DE). TENNAGELS, Norbert [DE/DE]; SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/003411

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. April 2006 (13.04.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

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

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 018 389.1 20. April 2005 (20.04.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Bruningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 Frankfurt am Main (DE). PETRY, Stefan [DE/DE]; SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 Frankfurt am Main (DE). MÜLLER, Günter [DE/DE]; SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 65926 Frankfurt am Main (DE). HEUER, Hubert [DE/DE];

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

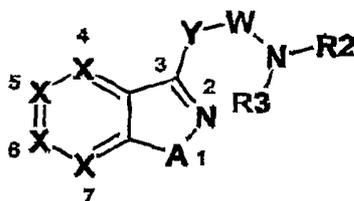
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

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

(54) Title: AZOLE DERIVATIVES IN THE FORM OF LIPASE AND PHOSPHOLIPASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: AZOLDERIVATE ALS INHIBITOREN VON LIPASEN UND PHOSPHOLIPASEN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to azole derivatives of formula (I) whose meanings are given in a description and to salts thereof which can be pharmaceutically used in the form of drags.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Azolderivate der allgemeinen Formel (I) mit den in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

WO 2006/111321 A1

Beschreibung

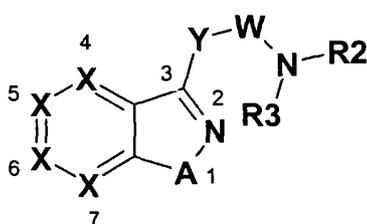
Azolderivate als Inhibitoren von Lipasen und Phospholipasen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft Azolderivate der allgemeinen Formel I, deren pharmazeutisch anwendbare Salze und deren Verwendung als Arzneistoffe.

In der WO 2003/0051842 A2 werden Verbindungen zur Hemmung der hormonsensitiven Lipase beschrieben. Darunter sind auch Benzisoxazolderivate und
 10 Benzisothiazolderivate. Benzisoxazolderivate zur Hemmung von Glycogen Synthase Kinase-3 werden in der WO 2004/058749 beschrieben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von alternativen Verbindungen, die eine Hemmung der hormonsensitiven Lipase oder der endothelialen
 15 Lipase bewirken.

Gegenstand der Erfindung sind Azolderivate der allgemeinen Formel I



(I)

wobei bedeuten:

A S, O;

W $-(C=O)-$, $-(S=O)-$, $-(SO_2)-$;

25

X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$;

Y $-O-$ oder $-NR_1-$;

- R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy-(C₁-C₃)-Alkylen, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen -CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C₁-C₆)-Alkyloxy;
- 5
- 10
- R1 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R2 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein
- 15
- 20
- R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- 25
- 30

R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl,
Cyclopropylen;

5

die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)- bedeutet.

15 Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

20

Y -O-, -NR₁-;

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄,
Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-
25 Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-
C₆)-Alkyl;

R1 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

5 R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, - (C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

10

15 R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen

bedeuten.

20

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)-;

25

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -O-, -NR₁-;

30

R Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy, Amino, COOR₄, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C₆-C₁₀)-

Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃ oder O-CO-(C₁-C₆)-Alkylen-CO-O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy;

R1 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

5

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

10 R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

15

20 R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen

bedeuten.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

W -(C=O)-;

30

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -O-;

R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;

5

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

10

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und

15

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der

20 Formel I, worin

W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

25

Y -O-;

R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;

30

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R3 Wasserstoff; oder

5

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und

10

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeuten.

Eine andere besonders bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I, worin

15

W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

20

Y -NR₁-;

R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;

25 R1 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

30 R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und

5

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, oder Cyclopropyl bedeuten.

Eine weitere besonders bevorzugte Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I,
10 worin

W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

15

Y -NR₁-;

R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;

20

R1 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

25

R3 Wasserstoff; oder

R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne
30 Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und

R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeuten.

In einer Ausführungsform der Erfindung hat A in den Verbindungen der Formel I die
5 Bedeutung O.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung hat A in den Verbindungen der
Formel I die Bedeutung S.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung hat Y in den Verbindungen der
10 Formel I die Bedeutung O.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung hat Y in den Verbindungen der
Formel I die Bedeutung NR₁, wobei R₁ die oben genannten Bedeutungen besitzen
kann.

15 Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

NR₂R₃ für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR₅ enthält.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin

20 X gleich oder verschieden =C(-R)- bedeutet.

Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel I, worin

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N- bedeutet, mit der Maßgabe,
dass genau ein X gleich =N- ist.

25

Bevorzugt sind auch die Verbindungen der Formel I, worin

X in Position 4, 5 und 6 für gleich oder verschieden =C(-R)-, in Position 7
für =N- steht.

30

Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formeln I, worin

X in Position 4, 5 und 7 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht, in Position 6 R nicht für Wasserstoff steht.

Ferner sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin

5

X in Position 4 und 5 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht, in Position 6 R nicht für Wasserstoff steht.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Salze, Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

10

Die Alkylreste in den Substituenten R, R1, R2, R3, R4, R5 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, besonders für Fluor oder Chlor.

15

Unter Aryl wird ein aromatisches carbocyclisches mono- oder bicyclisches Ring-System verstanden, das 6 bis 10 Atome im Ring oder in den Ringen enthält.

Heteroaryl ist ein mono- oder bicyclisches aromatisches Ringsystem mit 5 bis 12 Ringgliedern, worin mindestens ein Atom im Ringsystem ein Heteroatom aus der Reihe N, O und S ist.

20

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-,

30

Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze) und Salze von Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

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

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

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

5

Verwendung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen eine überraschende hemmende Wirkung an der Hormon Sensitiven Lipase, HSL, einem
10 allosterischen Enzym in Adipozyten, das durch Insulin gehemmt wird und für den Abbau von Fetten in Fettzellen und damit für die Überführung von Fettbestandteilen in die Blutbahn verantwortlich ist. Eine Hemmung dieses Enzyms entspricht also einer insulinähnlichen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die letztlich zu einer Verminderung von freien Fettsäuren im Blut und von Blutzucker führt. Sie können also
15 eingesetzt werden bei Entgleisungen des Stoffwechsels wie zum Beispiel beim nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus, beim diabetischen Syndrom und bei direkter Schädigung des Pankreas.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I eine hemmenden Wirkung auf die endotheliale Lipase (EL) besitzen. Das
20 antiatherosklerotisch wirksame HDL ist das bevorzugte Substrat für EL. Eine Senkung des HDL-Spiegels führt zur Progression von Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen wie Metabolisches Syndrom und Koronare Herzerkrankungen. Eine Hemmung der EL sollte somit zur Vorbeugung von atherosklerotischen Erkrankungen führen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können auch eine hemmende Wirkung auf die Triglyceridlipase aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, dass die hemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I selektiv gegenüber anderen Lipasen ist.

30 Besonders geeignet sind solche Verbindungen zur Behandlung und/oder Prävention von

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
2. Störungen der Insulin-Sensitivität von Muskel-, Fett- und Leberzellen (Insulin-Resistenz) - Metabolisches Syndrom
3. Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2 Diabetes einschließlich der Verhinderung
5 der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
Besondere Aspekte sind dabei die
 - Hyperglykämie,
 - Verbesserung der Insulinresistenz,
 - Verbesserung der Glucose-Toleranz,
 - 10 - Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
 - Verhinderung makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
4. Dyslipidämien und deren Folgen, wie z.B. Atherosklerose, koronare Herzkrankheit,
zerebrovaskuläre Erkrankungen etc, insbesondere solche (aber nicht beschränkt
15 auf), die durch einen oder mehrerer folgender Faktoren charakterisiert sind:
 - hohe Plasma-Triglycerid-, hohe postprandiale Plasma-Triglycerid-
Konzentrationen
 - niedrige HDL-Cholesterin Konzentration
 - niedrige ApoA Lipoprotein-Konzentrationen
 - 20 - hohe LDL-Cholesterin Konzentrationen
 - kleine dichte LDL-Cholesterin Partikel
 - hohe ApoB Lipoprotein-Konzentrationen
5. Verschiedenen andere Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert
25 sein können, sind wie:
 - Adipositas (Fettsucht), einschließlich abdominale Adipositas
 - Thrombosen, Stadien von Hyperkoagulabilität und Thromboseneigung (arteriell
und venös)
 - Hoher Blutdruck
 - 30 - Herzinsuffizienz, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) bei Zustand nach
Myokardinfarkt , hypertensive Herzerkrankung oder Kardiomyopathie

6. weitere Krankheiten oder Zustände bei welchen zum Beispiel entzündliche Reaktionen oder die Zelldifferenzierung eine Rolle spielt sind:

- Atherosklerose wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Koronarsklerose einschl. Angina pectoris oder Herzinfarkt, Hirnschlag
- 5 - Vaskuläre Restenose oder Reverschluß
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wie z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Pankreatitis
- Andere entzündliche Zustände
- 10 - Retinopathie
- Fettzell-Tumore (adipose cell tumors)
- Fettzell-Karzinome, wie z.B. Liposarkome
- solide Tumoren und Neoplasien, wie z.B. (aber nicht beschränkt auf) Karzinome des Magen-Darm Traktes, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und harnableitenden
- 15 - Organe, des Genitaltraktes, Prostata-Karzinome etc.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome
- Angiogenese
- Neurodegenerative Erkrankungen
- 20 - Alzheimersche Krankheit
- Multiple Sklerose
- Morbus Parkinson
- Erythemat-squamöse Dermatosen, wie z.B. Psoriasis (Schuppenflechte)
- Akne vulgaris
- 25 - Andere Hautkrankheiten und dermatologische Zustände, die durch PPAR moduliert werden
- Ekzeme und Neurodermitis
- Dermatitis, wie z.B. seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen, wie z.B. seborrhoische Keratosen, senile Keratosen, aktinische Keratose, photo-induzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- 30 - Keloide und Keloid-Prophylaxe

- Warzen, einschließlich Kondylomata oder Kondylomata acuminata
- Human papilloma viral (HPV) Infektionen, wie z.B. venerische Papillomata, virale Warzen, wie z.B. Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- Papulöse Dermatosen, wie z.B. Lichen planus
- 5 - Hautkrebs, wie z.B. Basalzellkarzinome, Melanome oder kutane T-Zell Lymphome
- Lokalisierte, benigne epidermale Tumore, wie z.B. Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- 10 - Hoher Blutdruck
- Syndrom X
- Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS)
- Asthma
- Osteoarthritis
- 15 - Lupus erythematoses (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen, wie z.B. Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitis
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- 20 - Ischämie/Reperfusionssyndrom
- Akutes respiratorisches Distress Syndrom (ARDS) („Schocklunge“)

Galenik

25

Die Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, 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 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3 -10 mg/kg/Tag.

Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0.05 bis 1000 mg, typischerweise von 0,5 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen. 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, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wengleich 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.

- 5 Geeignete pharmazeutische Zubereitungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder
- 10 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
- 15 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
- 20 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 Mitteln in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten
- 25 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
- 30 arabicum oder Tragant, und Pastillen, welche die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

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

10

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

15

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

20

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit

30

kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose sowie deren vielfältigen Folgeerkrankungen geeignet.

10 Kombinationen mit anderen Medikamenten

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen oder damit häufig assoziierte Erkrankungen haben. Solche Medikamente sind zum Beispiel

1. Blutzuckersenkende Medikamente, Antidiabetika,
2. Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemien,
3. Antiatherosklerotische Medikamente,
4. Antiadiposita,
- 20 5. Antiinflammatorische Wirkstoffe
6. Wirkstoffe zur Behandlung von malignen Tumoren
7. Antithrombotische Wirkstoffe
8. Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck
9. Wirkstoffe zur Behandlung von Herzinsuffizienz sowie
- 25 10. Wirkstoffe zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen 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.

Beispielhaft seien genannt:

5

Antidiabetika

Geeignete Antidiabetika sind z.B. die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 oder USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003, 10 offenbart. Antidiabetika umfassen alle Insuline und Insulinderivate, wie z.B. Lantus[®] (siehe www.lantus.com) oder Apidra[®], sowie andere schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Rezeptor Modulatoren, wie in WO 01/04146 beschrieben, oder auch wie z.B. diejenigen, die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden. Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise die auf den 15 ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken Sulphonylharnstoffe, (z.B. in WO 97/26265 und WO 99/03861 offenbart), Biguanide, Meglitinide, Glukagon-Antagonisten, orale GLP-1-Agonisten, DPP-IV Inhibitoren, Insulin-Sensitizer, z.B. PPAR - und PXR-Modulatoren und Wirkstoffe wie z.B. Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der 20 Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme wie z.B. Glukosidase-Inhibitoren, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen, die zur Veränderung der Lipidzusammensetzung des Blutes führen, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme oder Nahrungsmittelaufnahme verringern.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Substanzen, die Einfluss haben auf die hepatische Glukoseproduktion 30 verabreicht, wie z.B. Glycogen Phosphorylase Inhibitoren (siehe: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188)

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Sulphonylharnstoffe (z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid) oder Glinide (z.B. Repaglinid).

- 5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem DPPIV Inhibitor, wie z.B. in WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278,
15 WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174 beschrieben, insbesondere P 93/01 (1-Cyclopentyl-3-methyl-1-oxo-2-pentan ammonium chlorid), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-Hydroxyadamant-1-ylamino)acetyl]pyrrolidin-2-(S)-carbonitril), TS021 ((2S, 4S)-4-Fluoro-1-[[2-hydroxy-1,1-dimethylethyl)amino]-acetyl]-pyrrolidin-2-carbonitril monobenzenesulfonat)

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Verbindungen mit inhibitorischer Wirkung auf SGLT-1 und/oder 2, wie z.B. in WO2004/007517, WO2004/052902, WO2004/052903 und WO2005/121161 direkt oder indirekt offenbart, verabreicht.

25

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

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit
30 einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose,

Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

5 Lipidmodulatoren

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Lovastatin , Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin, Ivastatin, Itavastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Gallensäureresorptionsinhibitor verabreicht (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897, US 6,277,831, EP 0683 773, EP 0683 774).

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. in WO 02/50027 beschrieben, oder Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinduktor (siehe z.B. US 6,342,512) verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)); Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main) verabreicht. Die Kombination mit

Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPARalpha Agonist verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. AZ 242
10 (Tesaglitazar, (S)-3-(4-[2-(4-Methansulfonyloxyphenyl)ethoxy]phenyl)-2-ethoxypropionsäure), BMS 298585 (N-[(4-Methoxyphenoxy)carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]methyl]glycin) oder wie in WO 99/62872, WO 99/62871, WO 01/40171, WO 01/40169, WO 96/38428, WO 01/81327, WO 01/21602, WO 03/020269, WO 00/64888 oder WO 00/64876 beschrieben,
15 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Gemfibrozil, Clofibrat, Bezafibrat,
20 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Nicotinsäure bzw. Niacin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 Kombination mit einem CETP-Inhibitor, z.B. CP- 529, 414 (Torcetrapib), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor verabreicht

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidanz verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) Antagonist verabreicht.

Antiobesita

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

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

25

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen 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., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),

- 30 NPY-Antagonisten, z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-

Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (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)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884), entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin.

30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin, Amphetamin, Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, 5 Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP- 10 abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 15 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β - Agonisten oder Amphetamine.

20

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten mit Wirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Blutgefäß-System, verabreicht, wie z.B. ACE-Hemmer (z.B. Ramipril), Medikamente, die auf das Angiotensin-Renin-System wirken, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker etc.

25

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit anti-entzündlich wirkenden Medikamenten verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Medikamenten, die zur Krebstherapie und Krebsprävention eingesetzt werden, verabreicht.

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

5

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurde an folgenden Enzymtestsystemen geprüft:

10 1. Test auf Hemmung der HSL

1.1. Präparation der partiell gereinigten HSL:

Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten männlichen Ratten (Wistar, 220-250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß
15 publizierter Verfahren gewonnen (z.B. S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399 – 407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311 – 6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813 – 819). Die Fettzellen aus 10 Ratten werden dreimal durch Flotation mit jeweils 50 ml Homogenisationspuffer (25 ml Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M Sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Antipain, 20 µg/ml
20 Pepstatin) gewaschen und schließlich in 10 ml Homogenisationspuffer aufgenommen. Die Fettzellen werden im Teflon-in-Glas Homogenisator (Braun-Melsungen) durch 10 Hübe bei 1500 rpm und 15°C homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Der Unterstand zwischen der oben liegenden Fettschicht und dem Pellet wird abgenommen und die Zentrifugation
25 wiederholt. Der daraus resultierende Unterstand wird erneut zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 20000 rpm, 45 min, 4°C). Der Unterstand wird abgenommen und mit 1 g Heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 x gewaschen mit 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl) versetzt. Nach Inkubation für 60 min bei 4°C (in Intervallen von 15 min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-
30 Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf pH 5.2 gebracht und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch

Zentrifugation (Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 min, 4°C) gesammelt und in 2.5 ml 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13 % Sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin/Pepstatin/Antipain suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 4°C gegen 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50 % Glycerin, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, 5 Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxiapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 % Glycerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrierungspuffer bei einer Flußrate von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen Äquilibrierungspuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach 10 konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt werden.

1.2. Assay auf HSL-Aktivität:

15 Für die Herstellung des Substrats werden 25-50 µCi [3H]Trioleoylglycerin (in Toluol), 6.8 µMol unmarkiertes Trioleoylglycerin und 0.6 mg Phospholipide (Phosphatidylcholin/Phosphatidylinositol 3:1 w/v) gemischt, über N₂ getrocknet und dann in 2 ml 0.1 M KPi (pH 7.0) durch Ultraschallbehandlung (Branson 250, Mikrospritze, Einstellung 1-2, 2 x 1 min im 1-min Intervall) aufgenommen. Nach Zugabe 20 von 1 ml KPi und erneuter Ultraschallbehandlung (4 x 30 sec auf Eis in 30-sec Intervallen) wird 1 ml 20% BSA (in KPi) hinzugefügt (Endkonzentration Trioleoylglycerin 1.7 mM). Für die Reaktion werden 100 µl Substratlösung zu 100 µl HSL-Lösung (HSL präpariert wie oben, verdünnt in 20 mM KPi, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 µg/ml Pepstatin, 10 µg/ml Leupeptin) pipettiert und für 30 25 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 3.25 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und von 1.05 ml 0.1 M K₂CO₃, 0.1 M Borsäure (pH 10.5) wird gut gemischt und schließlich zentrifugiert (800 x g, 20 min). Nach Phasentrennung wird ein Äquivalent der oberen Phase (1 ml) abgenommen und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationsmessung bestimmt.

1.3. Auswertung der HSL-Hemmwirkung:

Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC_{50} -Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

10

2. Test auf Hemmung der EL:

2.1. Präparation der EL

15 EL wird als sekretorisches Protein von rekombinanten Zell-Linien (CHO, HEK293) in hoher Konzentration in Zellkulturmedium abgegeben (konditioniertes Medium). Dieses wird nach Aufkonzentration als Enzymlösung eingesetzt.

2.2. Assay auf EL-Aktivität

20

Zur Charakterisierung der enzymatischen Aktivität von endothelialer Lipase und der Wirkung von Inhibitoren wird das Phospholipase-spezifische Substrat 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine, (Hersteller Molecular Probes) verwendet. Durch Hydrolyse der A1 Esterbindung dieses Phospholipids durch das Enzym wird der Fluoreszenzfarbstoff Bodipy freigesetzt, der nach Trennung durch Dünnschichtchromatographie auf einer HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) oder direkt im Reaktionsgefäß durch Messen der Fluoreszenz nachgewiesen werden kann.

25

Zur Herstellung der Substratlösung werden 100 µg 1,2-bis-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-undecanoyl)-sn-glycero-3-phospho-choline (Hersteller Molecular Probes), 2,4 mg Tripalmitin (Sigma) und 7,9 mg DOP – Cholin (1,2-Dioleoyl-

30

sn-glycero-3-phosphocholin) in 393 μ l Chloroform aufgenommen und im Anschluss 157 μ l in ein frisches Reaktionsgefäß überführt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Lipidgemisch in 4 ml 200 mM TRIS-HCl, 150 mM Natriumchlorid, pH = 7,4 durch zweimaliges Sonifizieren gelöst. Die anschließende Enzymreaktion erfolgt für 60

5 Minuten bei 37°C. Hierzu werden 45 μ l der Substratlösung mit 1 μ l Inhibitor entsprechender Konzentration (gelöst in DMSO, zur Kontrolle wird reine DMSO-Lösung verwendet) und 5 μ l Enzymlösung (konditioniertes Medium) inkubiert. Im Anschluß werden 3 μ l des Testansatzes auf eine HPTLC-Platte (Kieselgel 60, Merck) aufgetragen und der freigesetzte Fluoreszenzfarbstoff zum Nachweis mit einem

10 Fließmittel (Diäthylether : Petroleumbenzin : Essigsäure [78:22:1]) getrennt. Nach dem Abdampfen des Fließmittels wird die Platte in einen Fluoreszenz-Scanner eingelesen. Als Maß für die Enzymaktivität ist eine gesteigerte Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in der ungehemmten Reaktion zu beobachten.

15

2.3. Auswertung der EL-Hemmwirkung:

In Abhängigkeit der verwendeten Inhibitorkonzentration ergibt sich eine Reduktion der enzymatischen Aktivität, die Inhibitorkonzentration, bei welcher eine halbmaximale

20 Enzymaktivität beobachtet wird, wird als IC_{50} bezeichnet.

In diesen Tests zeigten die Verbindungen der Beispiele folgende von IC_{50} –Werte:

| Beispiel | IC_{50} [μ M] | IC_{50} [μ M] |
|----------|----------------------|----------------------|
| | HSL | EL |
| 1 | 0,12 | |
| 2 | 0,12 | |
| 3 | 0,1 | |
| 4 | 0,1 | |
| 5 | 0,1 | |

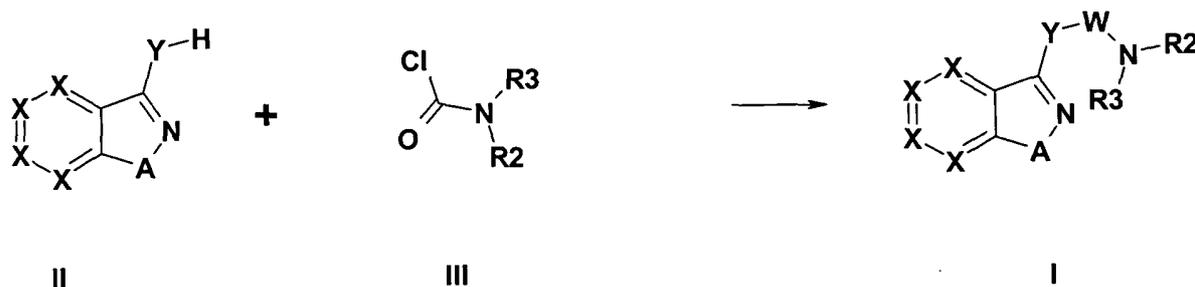
| | | |
|----|------|------|
| 7 | | 14,6 |
| 8 | | 14,6 |
| 10 | 0,67 | |
| 11 | 0,26 | |

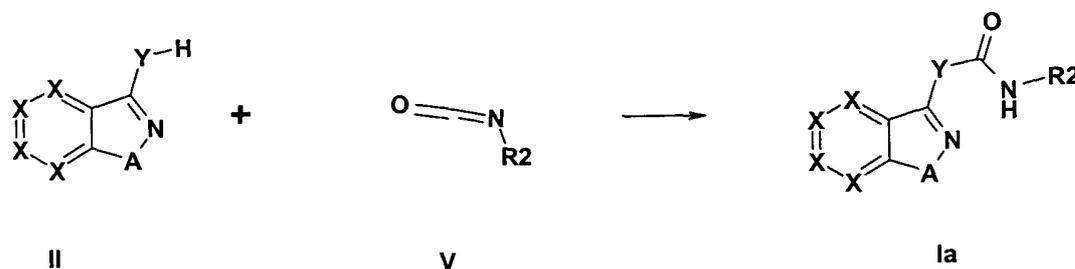
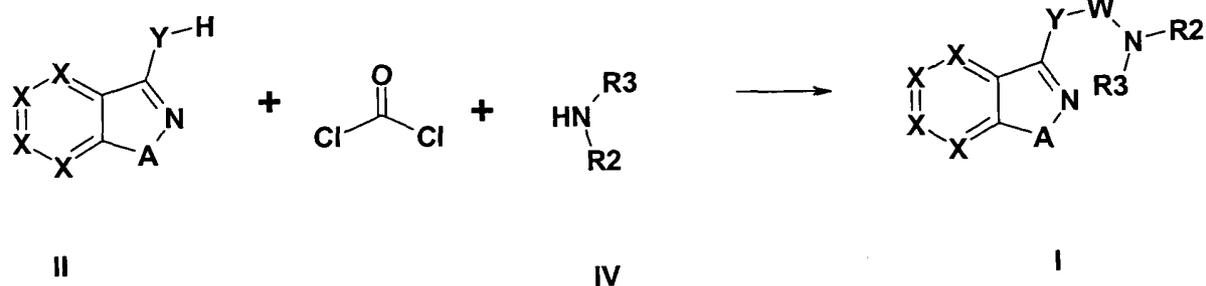
Verfahren zur Herstellung

5

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach an und für sich bekannten Methoden z.B. durch Acylierung von substituierten, bzw. unsubstituiertem Azolen II mit Carbamoylchloriden III (Methode A), oder in zwei Stufen durch Umsetzung von Azolen II mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und weiterer Umsetzung des erhaltenen Azolcarbonsäurederivats mit Aminen IV (Methode B). Für Verbindungen bei denen R₃ Wasserstoff ist (Formel Ia), können die Azole II auch mit den entsprechenden Isocyanaten V R₂-N=C=O umgesetzt werden (Methode C).

15





Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren freigesetzt werden, empfiehlt es sich
 5 zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonate
 zu zusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt
 werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum
 Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen
 beispielsweise Methylenechlorid, THF, DMF, Toluol, Essigester, n-Heptan, Dioxan,
 10 Diethylether oder Pyridin zum Einsatz. Wenn unter wasserfreien Bedingungen
 gearbeitet wird, haben sich auch starke Basen wie Lithiumhydrid, Natriumhydrid oder
 Kalium-tert.-butylat in aprotischen Lösungsmitteln wie THF oder DMF bewährt.
 Die als Ausgangsverbindungen II eingesetzten Azole oder entsprechenden Aza-
 substituierten Derivate sind kommerziell erhältlich oder lassen sich nach Literatur
 15 bekannten Verfahren herstellen (z.B. K. Bowden, G. Crank, W. J. Roos, J.Chem.Soc.
 1968, 172-185; T. Chiyoda, K. Iida, K. Takatori, M. Kajiwara, Synlett 2000, 10, 1427-
 1428; M.A. Khan, F.K. Rafla, J.Chem.Soc. 1975, 693-694).

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

Beispiele

Beispiel 1:

4-Methyl-piperidin-1-carbonsäure- 6-chlor-benzo[d]isoxazol-3-yl ester

5

200 mg (1.18 mmol) 6-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol, 228.7 mg (1.41 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid und 164 µl (2.36 mmol) Triethylamin wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 147 mg (42%), M+H+: 295.2.

10

Beispiel 2:

15 4-Methyl-piperidin-1- carbonsäure-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

125 mg (0.918 mmol) Isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-ol, 178 mg (1.1 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonyl chlorid und 255 µl (1.84 mmol) Triethylamin wurden in 10 ml Pyridin gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden nochmals 89 mg (0.55 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid und 128 µl (0.92 mmol) Triethylamin zugegeben und weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingeeengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA) gereinigt. Ausbeute: 101 mg (42%), M+H+: 262.1.

20

25

Beispiel 3:

4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonsäure-6-chlor-benzo[d]isoxazol-3-yl ester

30 Analog Beispiel 1 wurden 200 mg (1.18 mmol) 6-Chlor-benzo[d]isoxazol-3-ol mit 305

mg (1.41 mmol) 4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 229 mg (56%), M+H+: 349.05.

5 Beispiel 4:

4-Methyl-piperidin-1-carbonsäure-isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

Analog Beispiel 1 wurden 60 mg (0.4 mmol) Isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-one mit 76 mg (0.47 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 29 mg (27%),
10 M+H+: 278.13.

Beispiel 5:

4-Methyl-piperidine-1- carbonsäure-benzo[d]isothiazol-3-yl ester

15

Analog Beispiel 1 wurden 45 mg (0.3 mmol) Benzo[d]isothiazol-3-one mit 58 mg (0.36 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 26 mg (32%), M+H+: 277.14.

20

Beispiel 6:

1-Hexyl-3-(5-nitro-benzo[d]isothiazol-3-yl)-harnstoff

100 mg (0.513 mmol) 5-Nitro-benzo[d]isothiazol-3-ylamin wurden in 5 ml THF
25 suspendiert. Nach Zugabe von 78.1 mg (0.61 mmol) 1-Isocyanato-hexan wurde 2 h bei RT und 2 h bei 70°C gerührt. Dann wurden nochmals 0.3 mmol 1-Isocyanato-hexan zugegeben und weitere 6 h bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde eingengt und über präparative HPLC (PR18, Acetonitril/Wasser 0.1% TFA)
30 gereinigt. Ausbeute: 18 mg (11%), M+H+: 323.15.

Beispiel 7:

1-(2-Methyl-benzyl)-3-(5-nitro-benzo[d]isothiazol-3-yl)-harnstoff

Analog Beispiel 6 wurden 100 mg (0.51 mmol) 5-Nitro-benzo[d]isothiazol-3-ylamin mit
90.4 mg (0.61 mmol) 1-Isocyanatomethyl-2-methyl-benzol umgesetzt. Ausbeute: 11
5 mg (6 %), M+H+: 343.16.

Beispiel 8:

1-Benzo[d]isoxazol-3-yl-3-hexyl-harnstoff

10

Analog Beispiel 6 wurden 100 mg (0.75 mmol) Benzo[d]isoxazol-3-ylamin mit 114 mg
(0.89 mmol) 1-Isocyanato-hexan umgesetzt. Ausbeute: 27 mg (14 %), M+H+: 262.15.

15 Beispiel 9:

4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonsäure isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

Analog Beispiel 1 wurden 2.99 g (9.82 mmol) Isothiazolo[5,4-b]pyridin-3-ol mit 2.33 g
(10.81 mmol) 4-Trifluoromethyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 1.3 g
20 (40 %), M+H+: 332.09.

Beispiel 10:

4-Methyl-piperidin-1-carbonsäure 6-chlor-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

25

Analog Beispiel 1 wurden 55 mg (0.32 mmol) 6-Chlor-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-ol mit
62.7 mg (0.39 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 22 mg
(24 %), M+H+: 296.04.

30

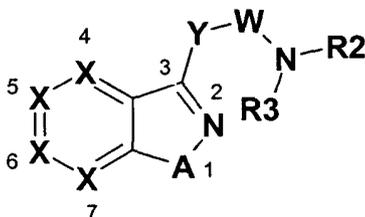
Beispiel 11:

4-Methyl-piperidin-1-carbonsäure 6-methyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-yl ester

5 Analog Beispiel 1 wurden 140 mg (0.93 mmol) 6-Methyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin-3-ol mit 181 mg (1.12 mmol) 4-Methyl-piperidin-1-carbonylchlorid umgesetzt. Ausbeute: 135 mg (53 %), M+H+: 276.10.

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel I



(I)

5

worin:

A S, O;

W $-(C=O)-$, $-(S=O)-$, $-(SO_2)-$;

10

X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$;Y $-O-$ oder $-NR_1-$;

15

R Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkyloxy- (C_1-C_3) -Alkylen, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkylmercapto, Amino, (C_1-C_6) -Alkylamino, di- (C_2-C_{12}) -Alkylamino, mono- (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, di- (C_2-C_8) -Alkylaminocarbonyl, COOR₄, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfinyl, Aminosulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, CO-NR₂R₃, O-CO-NR₂R₃, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-O- (C_1-C_6) -Alkyl, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-OH, O-CO- (C_1-C_6) -Alkylen-CO-NR₂R₃ oder unsubstituiertes oder ein oder mehrfach durch F substituiertes (C_1-C_6) -Alkyloxy;

20

25

R₁ Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, Benzyl;

- 5 R2 (C₅-C₁₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl-(C₆-C₁₀)-Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyloxy, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkylmercapto, Amino, (C₁-C₆)-Alkylamino, di-(C₂-C₁₂)-Alkylamino, mono-(C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, di-(C₂-C₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, Aminosulfonyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;
- 10 R3 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl; oder
- R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 4- bis 7-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 8- bis 14 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -(C=R₅)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S-, -SO-, -SO₂- nicht benachbart sein dürfen;
- 20 R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl, Cyclopropylen;
- 25 bedeuten,
die tautomeren Formen der Verbindungen sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

W $-(C=O)-$ bedeutet.

5

3. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

W $-(C=O)-$;

10

X gleich oder verschieden $=C(-R)-$ oder $=N-$;

Y $-O-$, $-NR1-$;

15

R Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, Hydroxy, Amino, $COOR_4$, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkylsulfonyl, Nitro, Pentafluorsulfanyl, (C_6-C_{10}) -Aryl, $CO-NR_2R_3$, $O-CO-NR_2R_3$ oder $O-CO-(C_1-C_6)$ -Alkylen- $CO-O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy;

20

R1 Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl;

R2

(C_6-C_{10}) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkyl- (C_6-C_{10}) -Aryl, wobei Aryl ggf. durch Halogen, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_3) -Alkyloxy, Hydroxy, Amino, (C_1-C_6) -Alkylamino, Trifluormethyl, Nitro ein oder mehrfach substituiert sein kann;

25

R3

Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl; oder

R2 und R3

zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem oder ein bicyclisches gesättigtes oder teilweise ungesättigtes 9- bis 10 gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis

30

drei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -CR₅R₅-, -
(C=R₅)-, -NR₅-, -O-, -S-, ersetzt sein können, mit der Maßgabe, dass
zwei Einheiten aus der Reihe -O-, -S- nicht benachbart sein dürfen;

- 5 R4 Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Benzyl;
- R5 (C₁-C₆)-Alkyl, Halogen, Trifluormethyl, COOR₄, Cyclopropyl,
Cyclopropylen
bedeuten.
- 10
4. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch
gekennzeichnet, dass
- 15 W -(C=O)-;
- X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;
- Y -O-;
- 20 R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder (C₁-C₆)-
Alkyl;
- R2 (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-
25 Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;
- R3 Wasserstoff; oder
- R2 und R3 zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches,
30 gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne

Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und

R₅ (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeuten.

5

5. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass

10 W -(C=O)-;

X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N-;

Y -NR₁-;

15

R Wasserstoff, Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₃)-Alkyloxy oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R₁ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl;

20

R₂ (C₆-C₁₀)-Alkyl oder Benzyl, wobei Benzyl ggf. durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder Trifluormethyl substituiert sein kann;

R₃ Wasserstoff; oder

25

R₂ und R₃ zusammen mit dem sie tragenden Stickstoffatom ein monocyclisches, gesättigtes 5- bis 6-gliedriges Ringsystem bilden können, deren einzelne Glieder der Ringsysteme durch ein bis zwei Atome oder Atomgruppen aus der Reihe -CHR₅-, -NR₅-, -ersetzt sein können; und

30

R₅ (C₁-C₆)-Alkyl, Trifluormethyl oder Cyclopropyl bedeuten.

6. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass
- NR2R3 für Piperidin steht, das in 4 Position das Atomglied CHR5 enthält.
- 5
7. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass
- 10 X gleich oder verschieden =C(-R)- oder =N- bedeutet, mit der Maßgabe, dass genau ein X gleich =N- ist.
8. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass
- 15 X in Position 4, 5 und 6 für gleich oder verschieden =C(-R)-, in Position 7 für =N- steht.
- 20
9. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass
- X gleich oder verschieden =C(-R)- bedeutet.
- 25
10. Verbindung der Formel I gemäß Ansprüchen 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass
- 30 X in Position 4 und 5 für =C(-R)- mit R = Wasserstoff steht, in Position 6 R nicht für Wasserstoff steht.

11. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10.

5

12. Arzneimittel, gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Antagonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

10

15

20

25

30

13. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen.

5

14. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

10

15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Diabetes mellitus und der damit verbundenen Folgeerkrankungen.

15

16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien und deren Folgen.

20

17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 zur Behandlung und/oder Prävention von Zuständen, die mit dem Metabolischen Syndrom assoziiert sind.

25

18. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Behandlung und/oder Prävention von Störungen, bei denen Insulin Resistenz eine Rolle spielt.

30

19. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch

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

5 20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass Azole der Formel II

a) mit Carbamoylchloriden der Formel III acyliert werden;

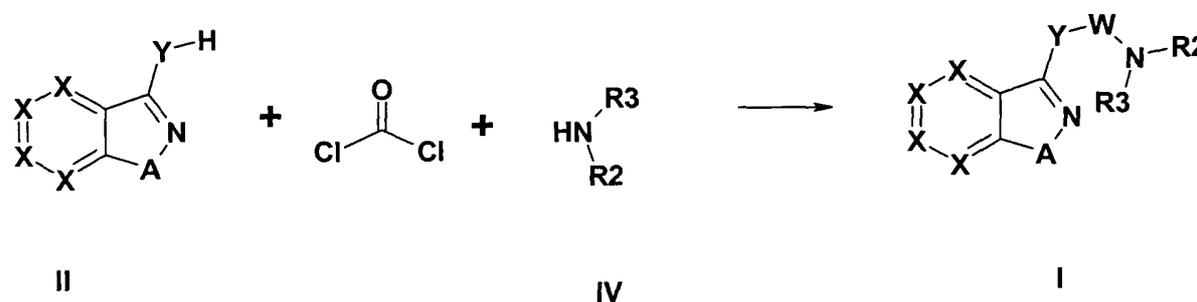
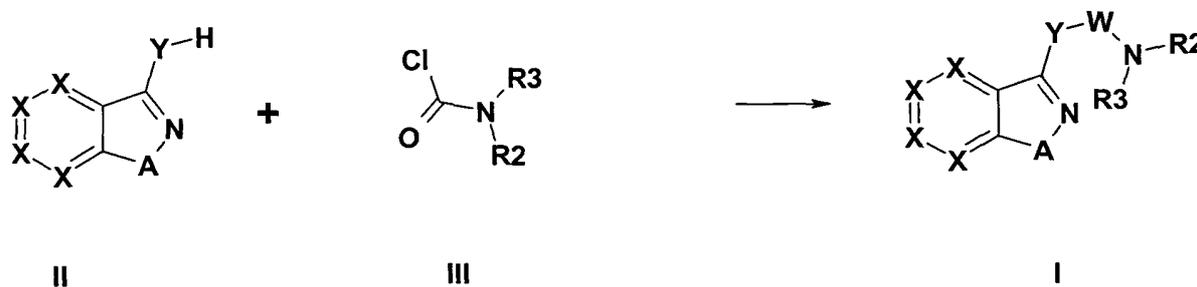
oder

10

b) in zwei Stufen zunächst mit Phosgen oder Äquivalenten wie Chlorcarbonsäuretrichlormethylester, Carbonsäureditrichlormethylester oder Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und einem zweiten Schritt mit Aminen der Formel IV umgesetzt werden,

worin die Substituenten die oben genannten Bedeutungen haben.

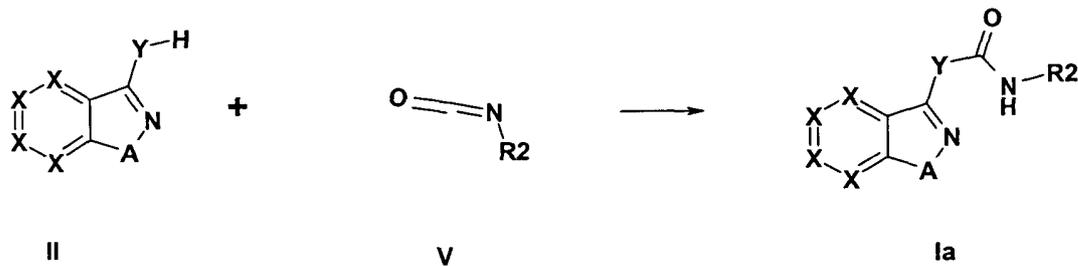
15



20

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R³ Wasserstoff (Formel Ia) gemäß den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass Azole der Formel II mit Isocyanaten der Formel V: O=C=N-R² umgesetzt werden.

5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/003411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D261/20 C07D275/04 C07D498/04 C07D513/04 C07D413/12
 A61K31/423 A61K31/428 A61K31/454 A61K31/437 A61P3/10

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

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---------------|---|-----------------------|
| X | US 2003/114420 A1 (SALVATI M E ET AL) 19 June 2003 (2003-06-19) Seite 51, Beispiel 21 ----- | 1-3, 9, 20 |
| X | WO 03/051842 A (NOVO NORDISK A/S) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 8 sowie Beispiel 176 ----- | 1-21 |
| E | WO 2006/054652 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 26 May 2006 (2006-05-26) die Zusammenfassung, sowie Seite 112, Tabelle, Verbindungen 95, 97 und 98 ----- | 1-3, 9, 20 |
| A | WO 2004/094393 A (ELI LILY AND COMPANY) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document ----- | 1, 12 |
| ----- -/-- | | |

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

* Special categories of cited documents :

| | |
|--|--|
| <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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.</p> <p>* & * document member of the same patent family</p> |
|--|--|

| | |
|---|---|
| Date of the actual completion of the international search 2 August 2006 | Date of mailing of the international search report 10/08/2006 |
|---|---|

| | |
|---|--|
| 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 Allard, M |
|---|--|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/003411

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | WO 2004/094394 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4 November 2004 (2004-11-04) the whole document ----- | 1, 12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/003411

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 13 to 18 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| |
|---|
| International application No PCT/EP2006/003411 |
|---|

| Patent document cited in search report | Publication date | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| US 2003114420 | A1 | 19-06-2003 | NONE | |
| WO 03051842 | A | 26-06-2003 | AU 2002351731 A1 | 30-06-2003 |
| | | | AU 2002351732 A1 | 30-06-2003 |
| | | | BR 0214967 A | 10-05-2005 |
| | | | CA 2468413 A1 | 26-06-2003 |
| | | | CN 1602191 A | 30-03-2005 |
| | | | CZ 20040714 A3 | 13-10-2004 |
| | | | WO 03051841 A2 | 26-06-2003 |
| | | | EP 1458374 A2 | 22-09-2004 |
| | | | EP 1458375 A2 | 22-09-2004 |
| | | | HU 0501011 A2 | 30-01-2006 |
| | | | JP 2005518376 T | 23-06-2005 |
| | | | JP 2005518377 T | 23-06-2005 |
| | | | MX PA04005790 A | 13-09-2004 |
| WO 2006054652 | A | 26-05-2006 | NONE | |
| WO 2004094393 | A | 04-11-2004 | EP 1613608 A1 | 11-01-2006 |
| WO 2004094394 | A | 04-11-2004 | EP 1615900 A1 | 18-01-2006 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/003411

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D261/20 C07D275/04 C07D498/04 C07D513/04 C07D413/12
 A61K31/423 A61K31/428 A61K31/454 A61K31/437 A61P3/10

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07D A61K A61P

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | US 2003/114420 A1 (SALVATI M E ET AL) 19. Juni 2003 (2003-06-19) Seite 51, Beispiel 21 ----- | 1-3,9,20 |
| X | WO 03/051842 A (NOVO NORDISK A/S) 26. Juni 2003 (2003-06-26) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 8 sowie Beispiel 176 ----- | 1-21 |
| E | WO 2006/054652 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 26. Mai 2006 (2006-05-26) die Zusammenfassung, sowie Seite 112, Tabelle, Verbindungen 95, 97 und 98 ----- | 1-3,9,20 |
| A | WO 2004/094393 A (ELI LILY AND COMPANY) 4. November 2004 (2004-11-04) das ganze Dokument ----- -/- | 1,12 |

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
 - *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

| | |
|---|---|
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 2. August 2006 | 10/08/2006 |
| 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 Allard, M |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/003411

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| A | WO 2004/094394 A (ELI LILLY AND COMPANY) 4. November 2004 (2004-11-04) das ganze Dokument ----- | 1,12 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/003411

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 13–18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/003411

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 2003114420 A1 | 19-06-2003 | KEINE | |
| WO 03051842 A | 26-06-2003 | AU 2002351731 A1 | 30-06-2003 |
| | | AU 2002351732 A1 | 30-06-2003 |
| | | BR 0214967 A | 10-05-2005 |
| | | CA 2468413 A1 | 26-06-2003 |
| | | CN 1602191 A | 30-03-2005 |
| | | CZ 20040714 A3 | 13-10-2004 |
| | | WO 03051841 A2 | 26-06-2003 |
| | | EP 1458374 A2 | 22-09-2004 |
| | | EP 1458375 A2 | 22-09-2004 |
| | | HU 0501011 A2 | 30-01-2006 |
| | | JP 2005518376 T | 23-06-2005 |
| | | JP 2005518377 T | 23-06-2005 |
| | | MX PA04005790 A | 13-09-2004 |
| WO 2006054652 A | 26-05-2006 | KEINE | |
| WO 2004094393 A | 04-11-2004 | EP 1613608 A1 | 11-01-2006 |
| WO 2004094394 A | 04-11-2004 | EP 1615900 A1 | 18-01-2006 |