

(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
13. September 2012 (13.09.2012)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/120051 A1

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
C07D 291/02 (2006.01) A61K 31/54 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2012/053934
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
7. März 2012 (07.03.2012)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
11305239.3 8. März 2011 (08.03.2011) EP
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** SANOFI [FR/FR]; 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** BOEHME, Thomas [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). RITTER, Kurt [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). ENGEL, Christian [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). GUESSREGEN, Stefan [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). HAACK, Torsten [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). TSCHANK, Georg [AT/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
- (74) **Anwalt:** THEN, Johann; K 801, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt am Main (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

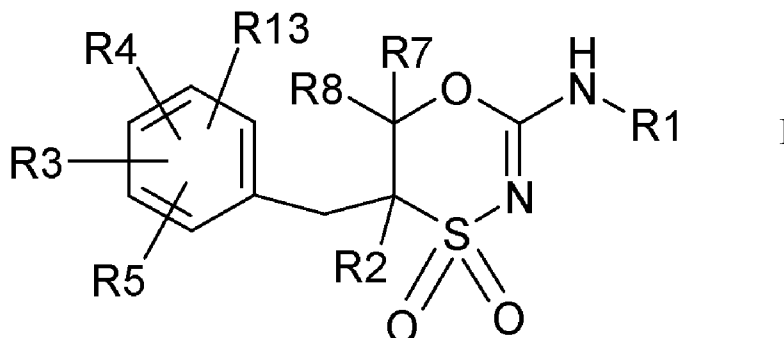
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(54) **Title:** BENZYL-OXATHIAZINE DERIVATES SUBSTITUTED WITH ADAMANTANE OR NORADAMANTANE, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) **Bezeichnung :** MIT ADAMANTAN- ODER NORADAMANTAN SUBSTITUIERTE BENZYL-OXATHIAZINDERIVATE, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of formula (I) and to the physiologically compatible salts thereof. Said compounds are suitable, for example, for treating hyperglycemia.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung von Hyperglykämie.

WO 2012/120051 A1

Beschreibung

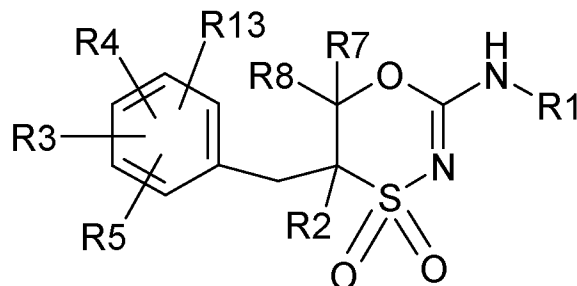
Mit Adamantan- oder Noradamantan substituierte Benzyl-Oxathiazinderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

5

Die Erfindung betrifft substituierte Oxathiazinderivate und deren physiologisch verträgliche Salze.

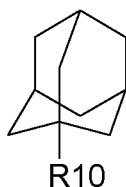
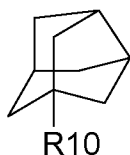
- 10 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die zur Behandlung von Diabetes, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Adipositas oder Lipidstoffwechselstörungen geeignet sind.

- 15 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



I

- 20 worin bedeuten



R1

R10

H, CONH₂

R2 H, F, (C₁-C₃)-Alkyl,

wobei der Alkylrest ein bis 3-fach mit Fluor substituiert sein kann;

5 R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander

H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-
 Alkylen-(R9), O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), tertiär-Butyl, iso-Propylen-(R9), (C=O)-
 (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9),
 N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆-
 10 Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂,
 -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), -O-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆-
 Alkylen-R9)₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆-
 Alkylen-(R9), -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, SO₂-CH₃, SO₂-
 NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆-
 15 Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, ,

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I,
 OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-
 20 C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-
 NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-
 C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-
 C₁₀)-Aryl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, 4 bis12-gliedriger Heterocyclus;

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₁₀)-Cycloalkylrest, 4 bis12-
 25 gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃,
 OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆-
 Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆-
 Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl,
 30 CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, -(C₁-C₆)-Alkylen-4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

5 wobei der Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

10 wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₁₀)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

oder R₄ und R₅ bilden gemeinsam eine -CH=CH-CH=CH- Kette.

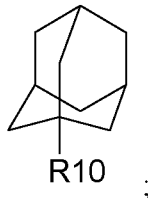
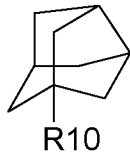
20 R₇, R₈ unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert, oder R₇ und R₈ bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus;

R₉ H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

30 Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1



;

5 R2 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander

10 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), tertiär-Butyl, iso-Propylen-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), -O-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

15 (C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, ,

20 wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis12-gliedriger Heterocyclus;

25 wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃,

OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

5

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, -(C₁-C₆)-Alkylen-4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

wobei der Heterocyclrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl,

10

Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-

Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉),

N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃,

SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH,

COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉),

15

CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger

Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,

CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-

Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂,

20

SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-

Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl;

25

R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 H, CONH₂;

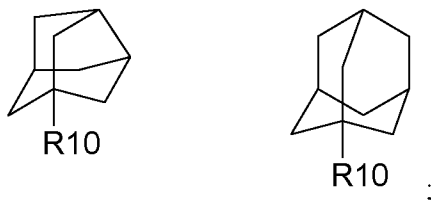
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

30

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste

die folgenden Bedeutungen haben:

R1



5

R2 H;

R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander

10 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

(C₆-C₁₀)-Aryl,

15

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

20

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

25

wobei der Heterocyclrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

R7, R8 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

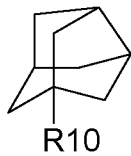
R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

5 R10 H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10 Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

R1



;

15

R2 H;

R3, R4, R5 unabhängig voneinander

20 H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

R13 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

25

Azetidinyl,

wobei der Azetidinylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br,

5 I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

R₇, R₈ H, (C₁-C₃)-Alkyl;

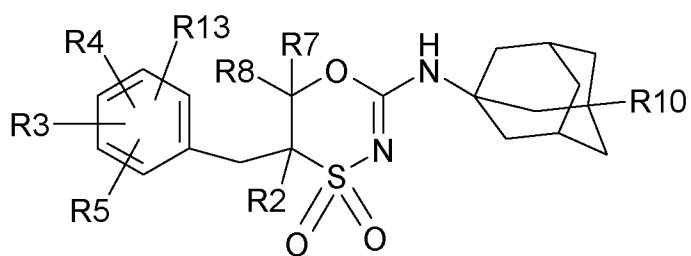
10 R₉ H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R₁₀ H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

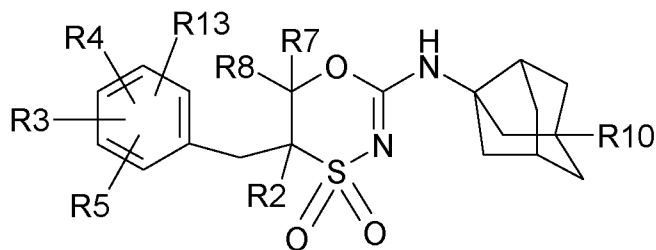
15

Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin der Rest R₁ wie in Formel Ia und Ib dargestellt verknüpft ist.



20

Ia



Ib

- 5 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formeln I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung haben und gleich oder verschieden sein.
- 10 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Tautomere, Racemate, racemischen Mischungen, Stereoisomerengemische, reinen Stereoisomere, Diastereoisomerengemische, reinen Diastereoisomere. Die Trennung der Gemische erfolgt zum Beispiel auf chromatographischem Weg.
- 15 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol
- 25 (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichem 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.

5 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.

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

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

Unter einem Alkylenrest wird eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit zwei freien Valenzen verstanden, wie z.B. Methylen, Ethylen, iso-Propylen, tert.-Butylen.

20

Unter einem Carbozyklus bzw. Carbocyclylrest wird ein einen oder mehrere Ringe enthaltendes Ringssystem, welches gesättigt oder partiell ungesättigt (mit einer oder zwei Doppelbindungen) vorliegt, verstanden, das ausschließlich aus Kohlenstoffatomen aufgebaut ist, wie z.B.

Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Adamantyl, 2,2,2-Bicyclooctyl,

25 Bicyclo[3.3.0]octyl oder Bornyl.

Die Carbocyclylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder

beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

Die Arylreste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.

5 Unter Heterocyclus bzw. heterocyclischer Rest werden Ringe und Ringsysteme verstanden, die außer Kohlenstoff noch Heteroatome, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Ferner gehören auch Ringsysteme zu dieser Definition, worin der Heterocyclus bzw. der heterocyclische Rest mit einem weiteren Ringsystem anelliert ist. Der Heterocyclus bzw. der heterocyclische Rest kann gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch sein.

10

Geeignete "Heterocyclen" bzw. "heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azepanyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyll, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll,

15

Chinuclidinyl, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, 5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl, 4,5-Dihydro-thiazol-2-yl, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyll, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl,

20

Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl,

25

Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzooxazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzoimidazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, Tetrahydrofuranlyll, Tetrahydropyranlyll, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazinyl,

30

Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolo[4,5-b]pyridinyl, Thieno[2,3-d]thiazol-2-yl, Tropanyll und

Xanthenyl.

Die Heterocyclen bzw. heterocyclischen Reste können ein oder mehrfach mit geeigneten Gruppen wie oben beschrieben substituiert sein.,

5

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

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im Allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch

verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

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

Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, 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 Verdünnungsmittel und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vor-
10 zugsweise 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
15 Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

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

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammen-
30 setzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster

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

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2009, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2009, Kapitel 1 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2009, 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 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[™] (Genex Biotechnology), GLP-1-Derivate wie z.B. Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren,

- Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,
Glukagon-Antagonisten,
Glukokinaseaktivatoren,
Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase
- 5 Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden oder die, die in WO2006045799 beschrieben sind (Solvay),
- 10 Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),
Insulin-Sensitizer,
Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption,
- 15 Hemmstoffe der 11 β -HSD1,
Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),
Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
- 20 Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern,
Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,
PPAR- und RXR-Modulatoren und
Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.
- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, L-659699 verabreicht.
- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaqueside, FM-VP4

(sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und

5 WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) beschrieben, verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Avandamet®, einer festen Kombination von Rosiglitazon Maleat mit Metformin Hydrochlorid,

verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-
5 10945 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 oder in J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences
10 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.

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

15 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

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Aktivator der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie z. B. A-
20 769662 oder solchen Verbindungen wie sie in US20050038068 beschrieben sind, verabreicht.

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

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423 beschrieben, verabreicht.

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

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

5 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

15 (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.

20

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.

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

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

30

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.

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

5 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.

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

15 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, WO2006067532 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
20 einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat oder Cetilistat (ATL-962), verabreicht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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.
15 Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

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

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,
25 verabreicht.

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

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

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

10 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 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

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

30

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

einer festen Kombination von Sitagliptin Phosphat mit Metformin hydrochlorid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), wie z. B. BVT-2733, JNJ-

5 25918646, INCB-13739 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, 10 WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B), wie sie z. B. in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 oder DE 10 2004 060542.4 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 und SAR 7226 oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, 25 WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597 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 30 des GPR40 verabreicht.

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

WO2004022553, WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

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

5

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

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

NPY-5 Rezeptorantagonisten wie L-152804, S-2367 oder wie sie z. B. in WO2006001318 beschrieben sind;

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

CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten (wie z.B. Rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 oder Salze davon oder solche wie sie in z. B. EP 0656354, WO
20 00/15609, WO2001/64632, WO2001/64633, WO2001/64634, WO 02/076949,
WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357,
WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887,
WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037,
WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744,
25 WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255,
WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856,
WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157,
US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820,
US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286,
30 WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456,
WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461,

WO2006067428, WO2006067443 beschrieben sind);

MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764,

5 CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184,

10 WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57 beschrieben sind;

Orexin-Rezeptor Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224 beschrieben sind);

15 Histamin H3 Rezeptor Agonisten (z. B. 3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893 beschrieben sind);

CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585));

20 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin);

Urocortin-Agonisten;

Agonisten des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie in JP2006111553

25 beschrieben sind;

MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648,

30 WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027,

FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174 beschrieben sind);

CCK-A Agonisten (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO

5 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- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);

5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO

10 01/09111);

5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005082859 beschrieben sind);

5-HT₆ Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;

15 Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten;

Galanin-Rezeptor Antagonisten;

Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);

Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzylloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695));

20 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;

Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina;

25 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);

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113 oder wie z.

30 B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189

beschrieben;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in WO2004005277

beschrieben;

Oxyntomodulin;

5 Oleoyl-Estron

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

10

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

15

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

20 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

25 Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

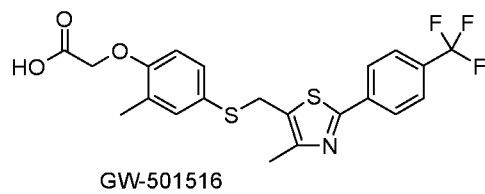
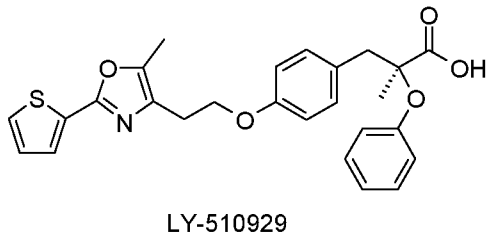
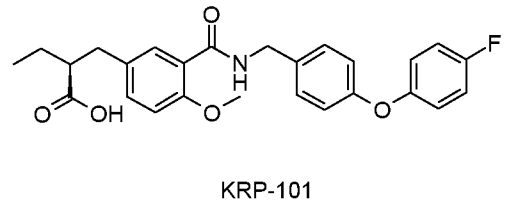
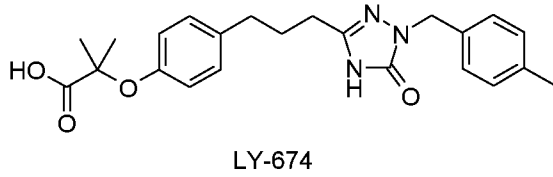
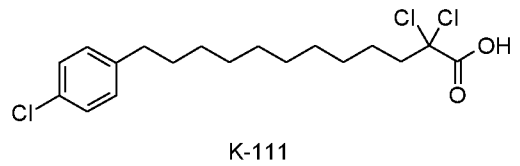
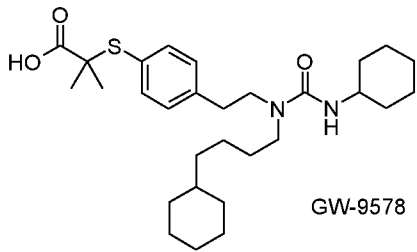
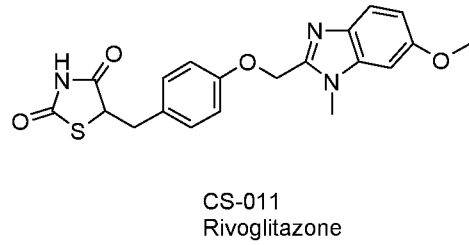
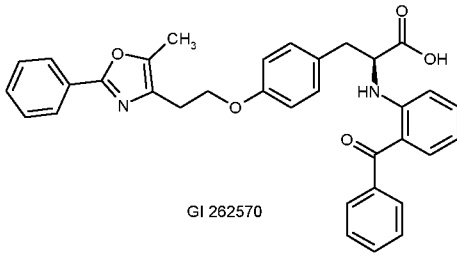
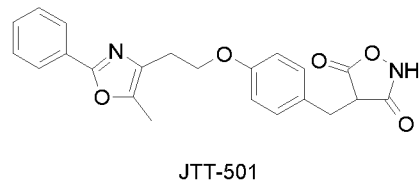
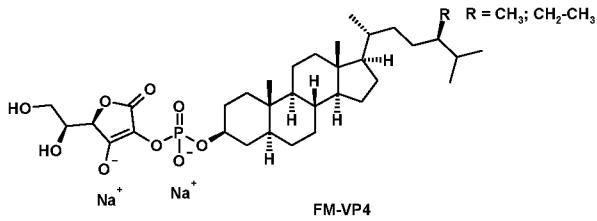
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinderivat, wie z.B. in

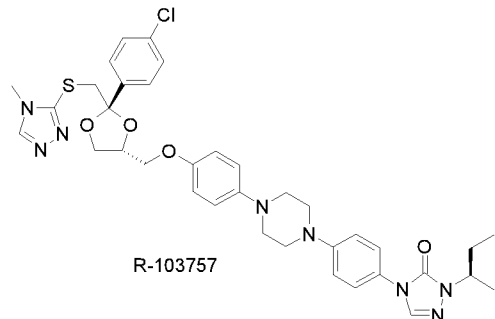
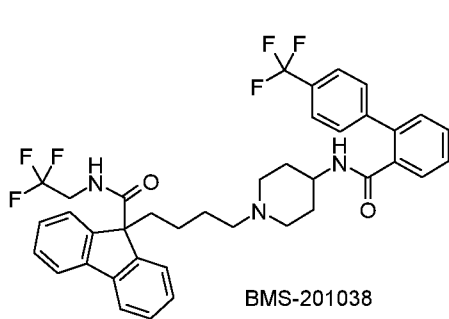
US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben.

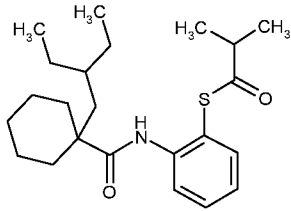
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob
5 pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax 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
10 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.

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

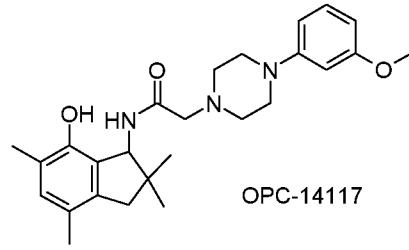


5

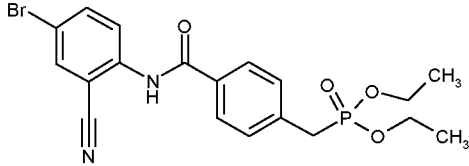




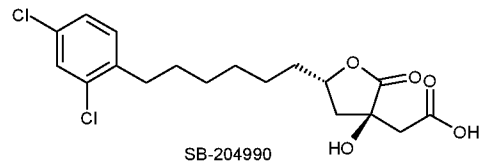
JTT-705



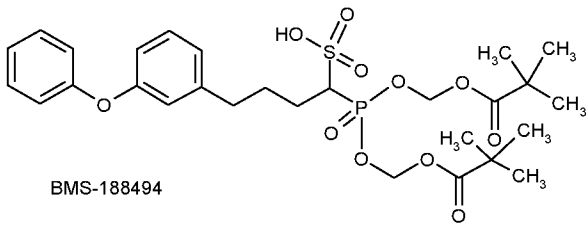
OPC-14117



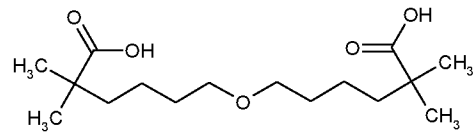
NO-1886



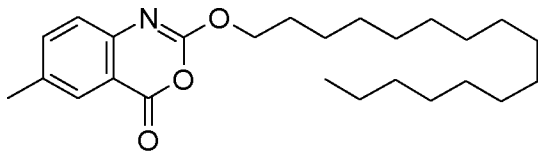
SB-204990



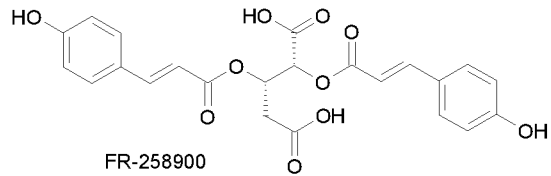
BMS-188494



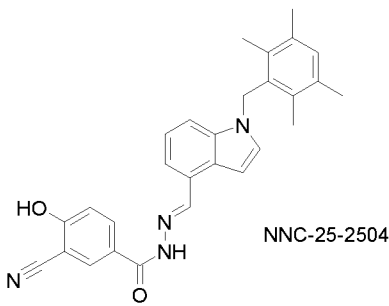
CI-1027



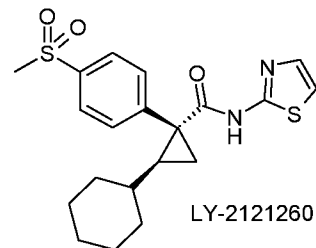
ATL-962



FR-258900

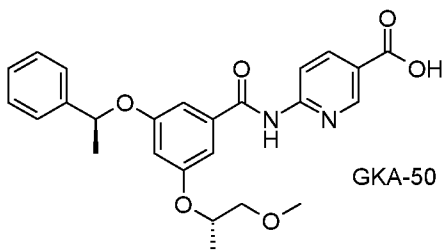


NNC-25-2504

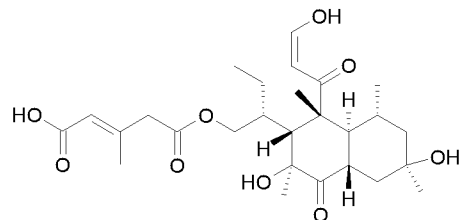


LY-2121260

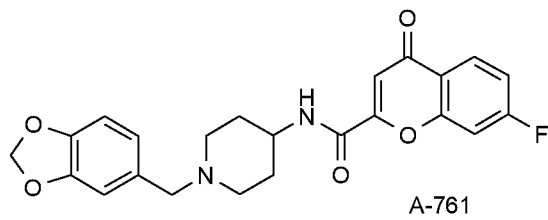
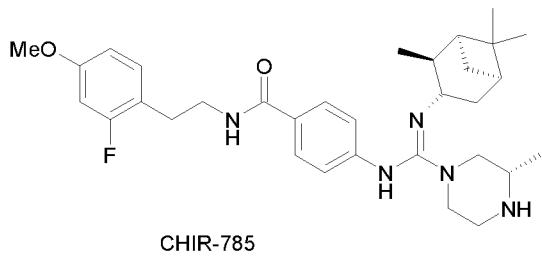
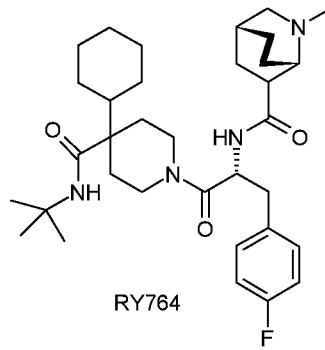
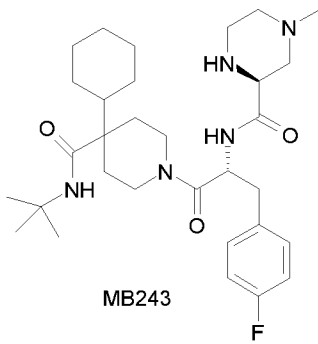
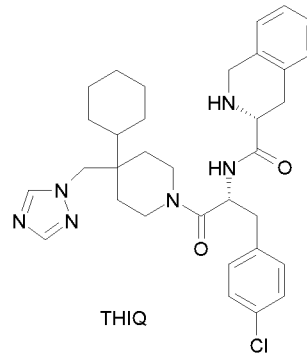
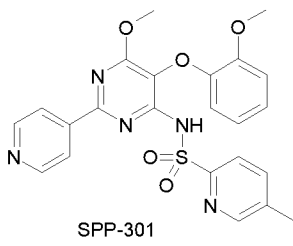
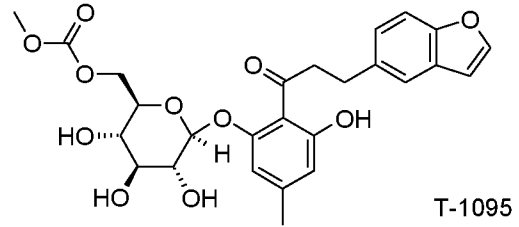
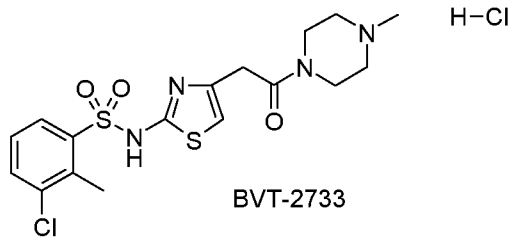
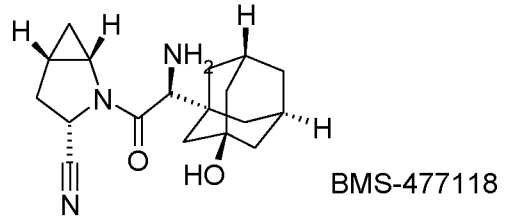
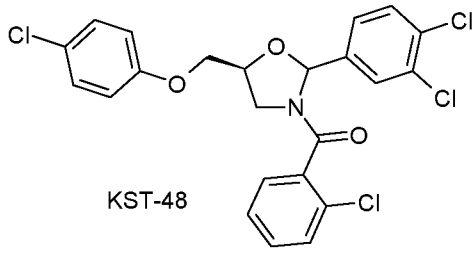
5

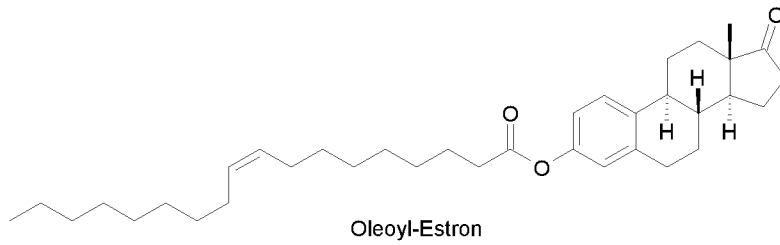
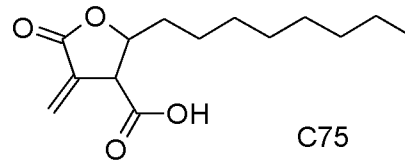
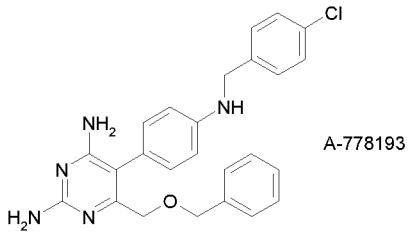
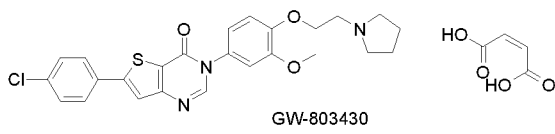
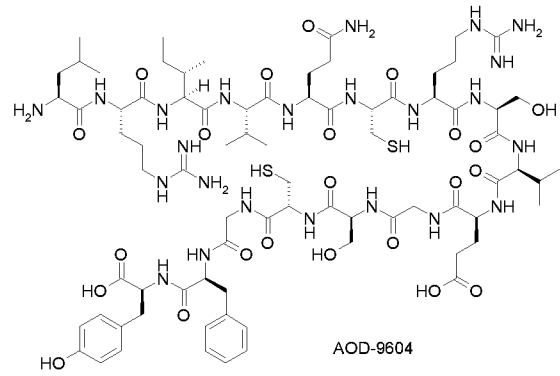
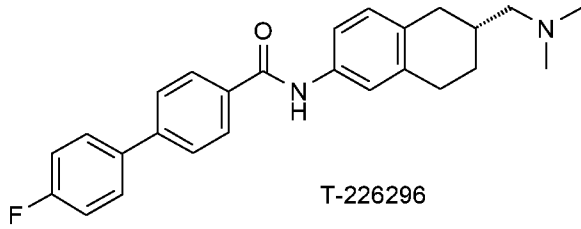
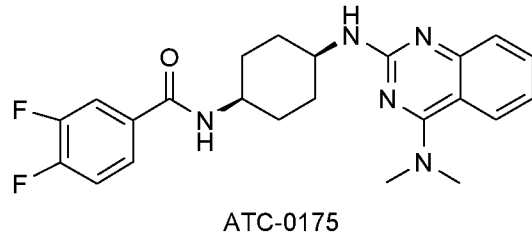
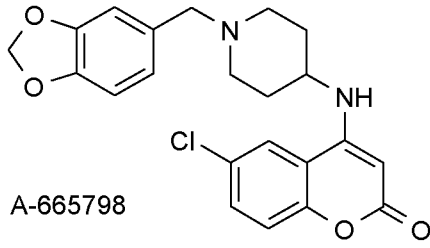


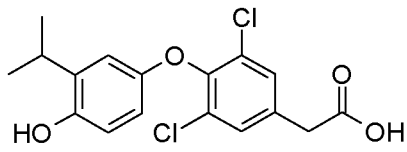
GKA-50



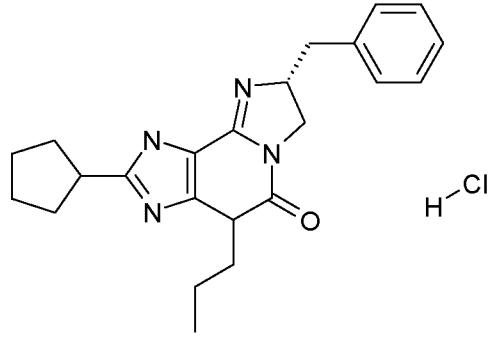
FR-225654



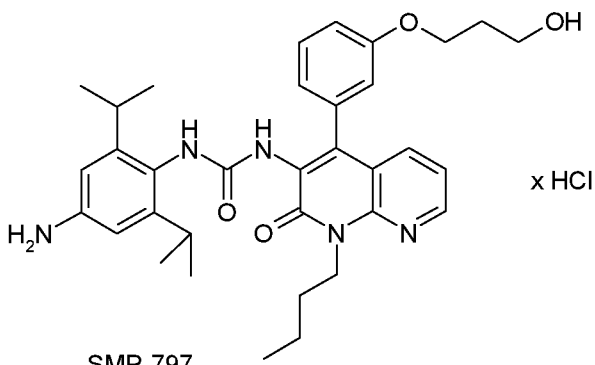




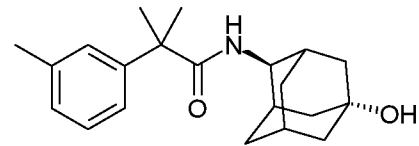
KB-2115



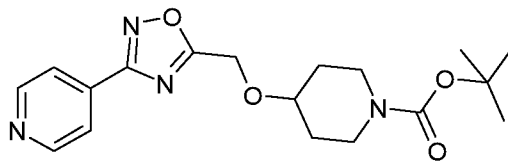
KCP-265



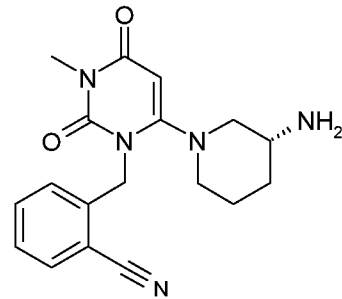
SMP-797



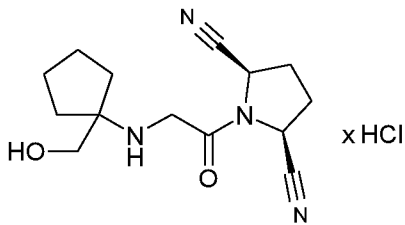
JNJ-25918646



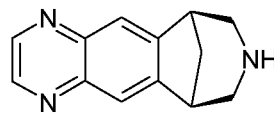
PSN-632408



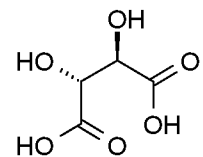
SYR-322

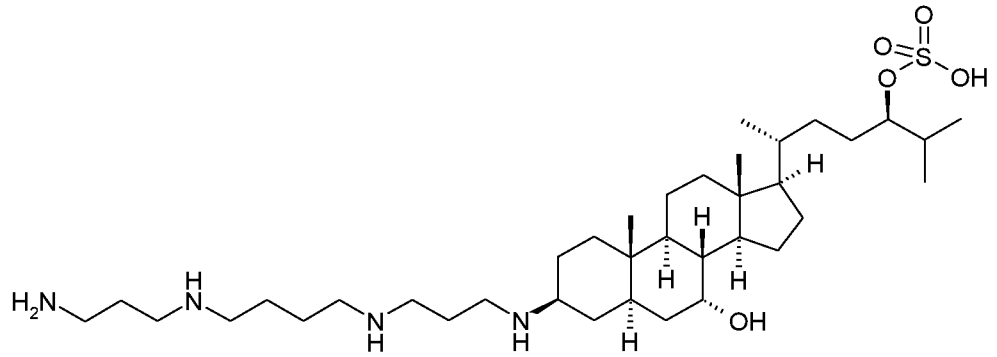


DP-893

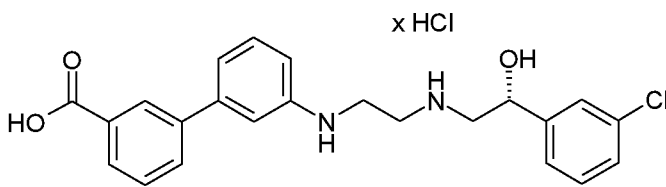


Varenicline Tartrat

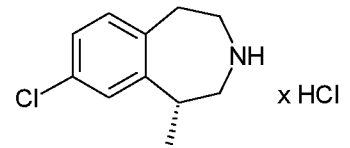




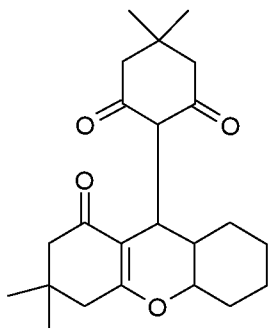
Trodusquemine



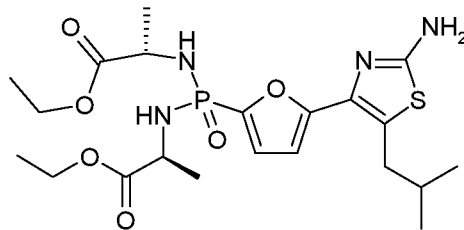
Solabegron



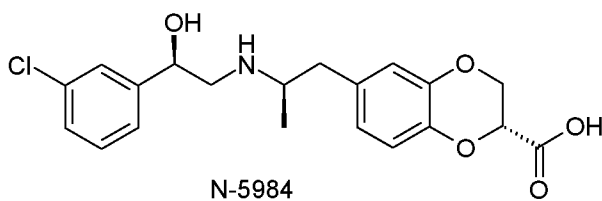
Lorcaserin Hydrochlorid



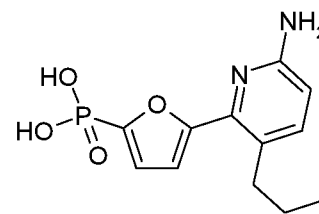
L-152804



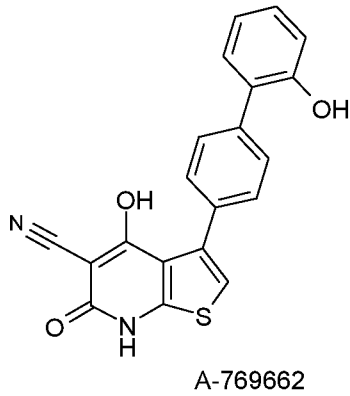
MB-06322



N-5984



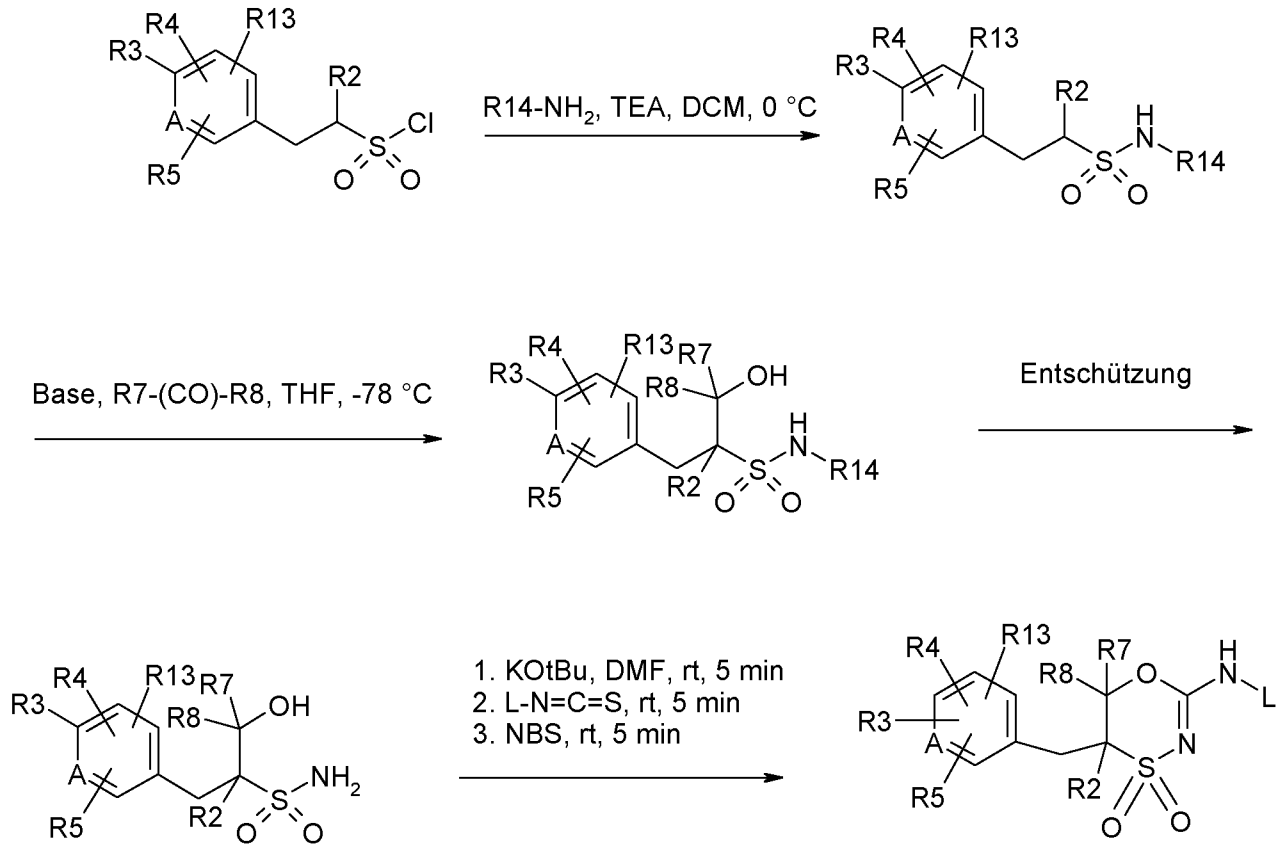
MB-07803



5 Beispiele

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können mit Hilfe von im Prinzip bekannten Reaktionen hergestellt werden. Beispielsweise wurden die Verbindungen nach folgenden
10 allgemeinen Reaktionsschemata erhalten.



- Aus einem mit Benzyl- oder Heteromethylen- sowie R2 substituierten Methansulfonsäurechlorid wird durch die Reaktion mit einem geeigneten Amin und Triethylamin (TEA) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Dichlormethan (DCM) ein entsprechend substituiertes und mit R14 (z.B. Boc, Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl) geschütztes Methansulfonsäureamid hergestellt. Durch Behandlung mit einer geeigneten Base (z.B. Methyllithium) kann bei tiefer Temperatur dann ein Dianion erzeugt werden, das mit einem Keton (z.B. R7-(CO)-R8) oder einem Aldehyd (z.B. R7-CHO) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Tetrahydrofuran (THF) zum mit R14 geschützten Hydroxysulfonamid umgesetzt wird. Durch Entschützung von R14 (z.B. bei einer Boc-Gruppe oder einer 2,4-Dimethoxybenzylgruppe durch Säurebehandlung oder bei einer Benzylgruppe durch Hydrierung) entsteht das freie Hydroxysulfonamid. Die Umsetzung des so erhaltenen Hydroxysulfonamids mit Base und einem Isothiocyanat (L-N=C=S) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Dimethylformamid (DMF) sowie nachfolgendem oxidativen

Ringschluss mit N-Bromsuccinimid (NBS) liefert die gewünschten 4,4-dioxo-oxathiazine.

In den Fällen, in denen funktionelle Gruppen (z.B. eine Hydroxylgruppe) in geschützter Form (z.B. benzylgeschützt oder als Ester) eingebracht werden, werden diese am Schluss der Synthese durch ein geeignetes Verfahren (z.B. Hydrierung oder Reduktion) freigesetzt.

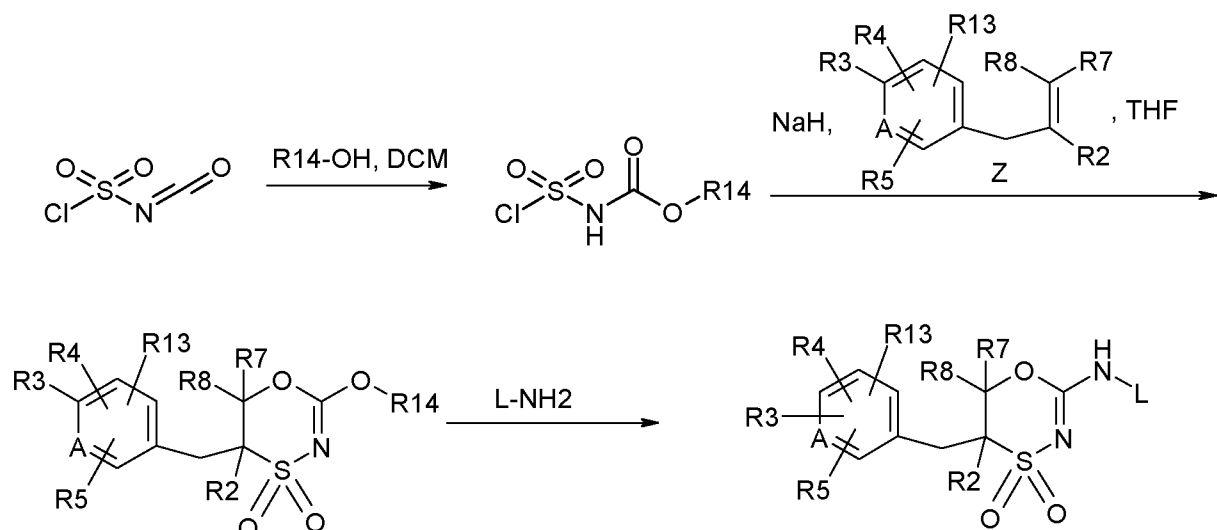
- 5 Die verwendeten Isothiocyanate werden durch die Reaktion eines primärenamins mit Thiocarbonyldiimidazol erhalten, wobei eventuell vorhandene störende funktionelle Gruppen, z.B. Hydroxylgruppen mit geeigneten Schutzgruppen, z.B. Silylether blockiert werden. Die Schutzgruppen werden am Ende der Sequenz durch geeignete Verfahren entfernt, z.B. Silylgruppen durch Behandlung mit methanolischer Salzsäure.
- 10 In den Fällen, in denen während der Synthese Diastereomere oder Racemate entstehen, können diese durch präparative HPLC voneinander getrennt werden.

Einige der eingesetzten primären Amine sind kommerziell erhältlich.

4-Fluoro-bicyclo[2.2.2]octan-1-amin kann hergestellt werden wie in der Literatur beschrieben

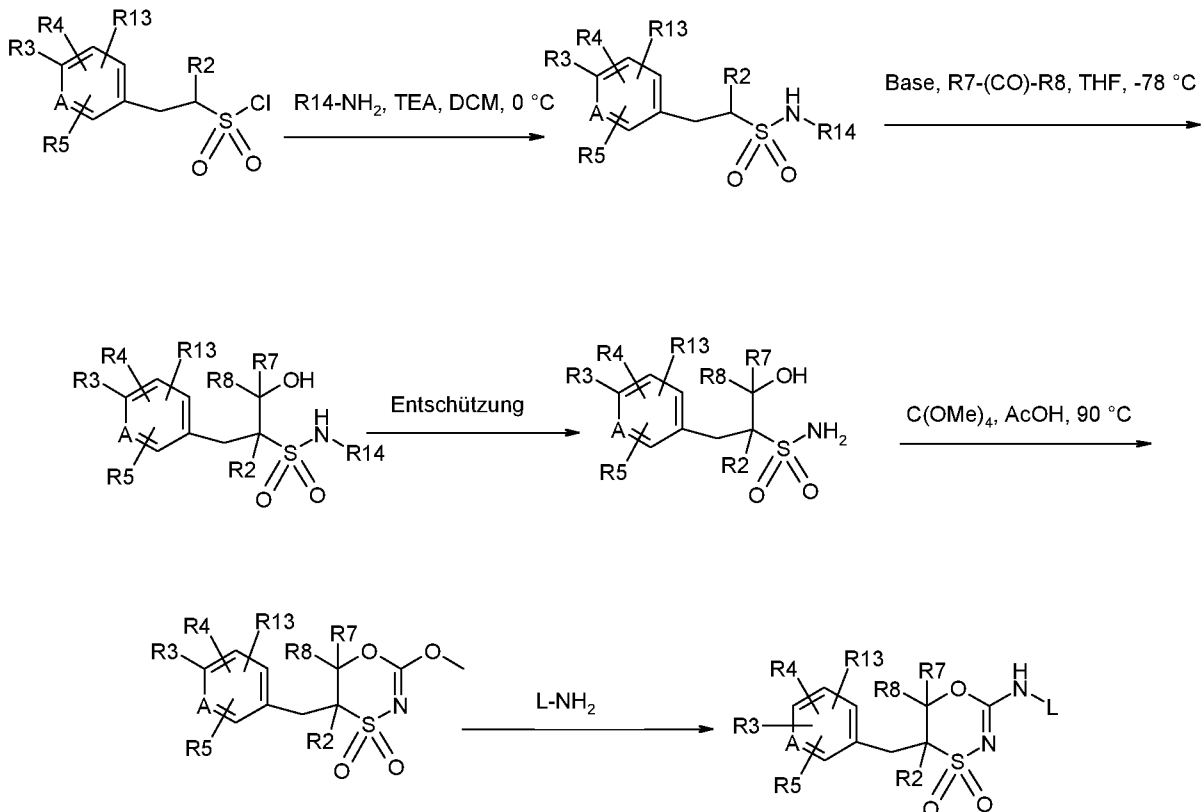
- 15 (JOC 1982, 47, 1952-7).

Andere erfindungsgemäße Verbindungen können auf weiteren Wegen erhalten werden, die im folgenden Schema beispielhaft skizziert sind.



- In Analogie zu einem literaturbekannten Verfahren (JACS 1972, 94, 4386-7) wird Chrosulfonylisocyanat mit einem Alkohol (R14-OH, z.B. Methanol) umgesetzt, wobei ein entsprechendes Carboalkoxysulfamoylchlorid entsteht (z.B. Carbomethoxysulfamoylchlorid). Dieses wird mit Natriumhydrid deprotoniert und die nach Chloridabspaltung entstehende
- 5 Zwischenstufe (z.B. Methyl-N-Sulfonylurethan) wird in einer 2+4-Cycloaddition mit einem geeigneten Alken der Formel Z zum alkoxysubstituierten (z.B. methoxysubstituierten) 4,4-Dioxooxathiazins umgesetzt. Die Alkoxygruppe (-O-R14) wird nun in einem geeigneten Lösemittel (z.B. Dichlormethan) durch ein Amin (L-NH₂) ersetzt, wobei die gewünschten 4,4-Dioxooxathiazine entstehen.
- 10 In den Fällen, in denen während der Synthese Diastereomere oder Racemate entstehen, können diese durch präparative HPLC voneinander getrennt werden.

Andere erfindungsgemäße Verbindungen können auf weiteren Wegen erhalten werden, die im folgenden Schema beispielhaft skizziert sind.



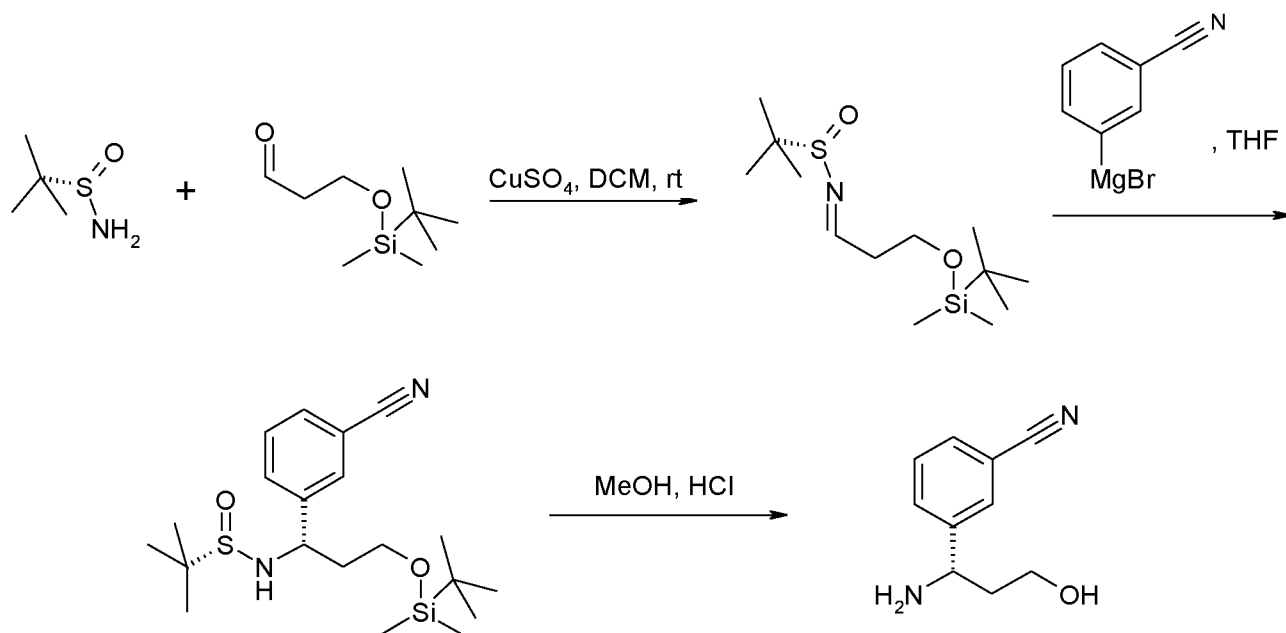
Aus einem mit Benzyl- oder Heteromethylen- sowie R2 substituierten Methansulfonsäurechlorid wird durch die Reaktion mit einem geeigneten Amin und Triethylamin (TEA) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Dichlormethan (DCM) ein entsprechend substituiertes und mit R14 (z.B. Boc, Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl) geschütztes Methansulfonsäureamid hergestellt. Durch Behandlung mit einer geeigneten Base (z.B. Methyllithium) kann bei tiefer Temperatur dann ein Dianion erzeugt werden, das mit einem Keton (z.B. R7-(CO)-R8) oder einem Aldehyd (z.B. R7-CHO) in einem geeigneten Lösungsmittel z.B. Tetrahydrofuran (THF) zum mit R14 geschützten Hydroxysulfonamid umgesetzt wird. Durch Entschützung von R14 (z.B. bei einer Boc-Gruppe oder einer 2,4-Dimethoxybenzylgruppe durch Säurebehandlung oder bei einer Benzylgruppe durch Hydrierung) entsteht das freie Hydroxysulfonamid. Die Umsetzung des so erhaltenen Hydroxysulfonamids mit Orthokohlensäuretetramethylester liefert methoxysubstituierte 4,4-Dioxooxathiazine. Die Methoxygruppe (-O-CH₃) wird nun in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan) durch ein Amin (L-NH₂) ersetzt, wobei die gewünschten 4,4-Dioxooxathiazine entstehen.

15 In den Fällen, in denen funktionelle Gruppen (z.B. eine Hydroxylgruppe) in geschützter Form (z.B. benzylgeschützt oder als Ester) eingebracht werden, werden diese am Schluss der Synthese durch ein geeignetes Verfahren (z.B. Hydrierung oder Reduktion) freigesetzt.

Falls das entstehende Molekül eine Halogenaryleinheit beinhaltet, kann das Halogen durch gängige metallkatalysierte Kupplungsverfahren ersetzt werden. So kann z.B. ein Bromid mit Hilfe einer Suzuki-Reaktion oder eine Sonogashira-Reaktion oder einer palladiumkatalysierten Aminierung weiter umgesetzt werden. Weiterhin lassen sich in einigen Fällen einfache Syntheseschritte anschließen, so kann z.B. eine Dreifachbindung zur Einfachbindung hydriert werden oder ein Boc-geschütztes Amin kann entschützt und anschließend alkyliert werden.

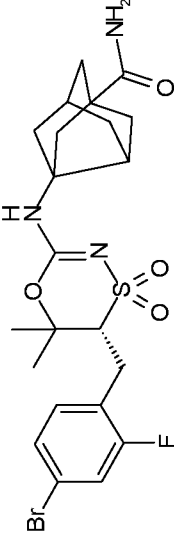
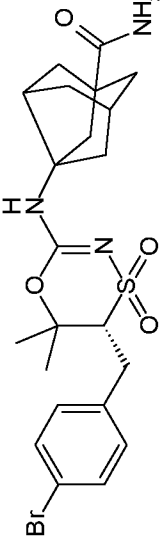
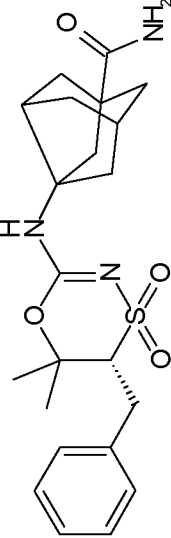
Einige der verwendeten Amine sind kommerziell erhältlich oder können durch literaturbekannte Verfahren hergestellt werden.

Andere der verwendeten primären Amine wurden hergestellt wie im folgenden Schema beispielhaft skizziert ist.



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

Tabelle 1:

Beispiel	CHEMISTRY	Methode	Retentionszeit	Molgewicht (g/mol)	Name
1		A	1	528.4	3a-[(R)-5-(4-Brom-2-fluoro-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
2		A	0.987	510.4	3a-[(R)-5-(4-Brom-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
3		A	0.912	431.5	3a-((R)-5-Benzyl-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino)-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *

4		A	0.921	449.5	3a-[(R)-5-(2-Fluor-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
5		A	1.102	582.7	3a-[(R)-5-[2-Fluor-4-(1-methanesulfonyl-azetidin-3-yl)-benzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid *
6		A	0.916	526.1	{(R)-5-[4-(1-Ethyl-azetidin-3-yl)-2-fluor-benzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-yl}-(2R,3aS,5S,6aS)-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl-amin *

* Diastereomeren Gemisch

Chromatographie-Methoden:

Methode A

Säule: YMC J'spere ODS H80, 80 Å, S-4 µm, 20x2,1 mm

Laufmittel: 0 min 90 % H₂O (0,05 % TFA) - 1,9 min 95 % Acetonitril - 2,4 min 95 %

5 Acetonitril - 2,45 min 10% Acetonitril (30 °C, Fluß 1 ml / min)

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Enzymatischer 11β-HSD1 Test:

10 Zum Messen der Wirkung der Verbindungen wurde ein auf SPA basierendes Nachweisverfahren (Solly *et al.* 2005) angewendet. Zunächst wurden 20 µl der humanen 11β-HSD1-

Mikrosomenfraktion (0,2 µg Protein), zubereitet in 50 mM HEPES, 0,1% BSA (w/v), in eine Platte mit 384 Vertiefungen gegeben. Die Testverbindungen (0,09 µl) wurden in 100% DMSO auf die Assayplatte übertragen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 20 µl [1,2-³H] Cortison (0,1 µCi/100 mM) in Assaypuffer mit 25 mM HEPES, 100 mM KCl, 5 mM NaCl, 2 mM MgCl₂ und 0,25 mM NADPH gestartet. Die Platte wurde 1 Stunde lang bei 37°C geschüttelt.

15 Gleichzeitig wurde eine Stopplösung mit 20 mg/ml SPA-PVT-Perlen, 1,6 mg/ml monoklonalem Cortisol-Antikörper und 0,01 mM SSR110887 (Inhibitor aus dem Biovitrium-Patent) in 50 mM HEPES, 1 M NaCl und 1 M KCl bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurden in alle Vertiefungen jeweils 25 µl der Stopplösung gegeben. Die Platte wurde 1 weitere

20 Stunde lang sachte bei Raumtemperatur geschüttelt und dann 1 min bei 500 g_{av} zentrifugiert, damit sich die SPA-Perlen absetzen konnten. Die Platte wurde dann in einem Wallac-1450-Microbeta-Gerät mit einem Standard-SPA-Programm gelesen (1 min Zählzeit/Vertiefung). Die Vergleichsverbindung war Glycyrrhetinsäure.

Protein und radioaktives Substrat wurden mit einem Biomek FX-Gerät (Beckman Coulter) zur

25 Handhabung von Flüssigkeiten dispensiert. Die Testverbindungen wurden mit einem mit einem 90-nl-Pin-Tool ausgestatteten Cybi-Well (CyBio) zugesetzt.

Lit.: Solly S, Mundt SS, Zokian HJ, Juy-Fang Ding G, Hermanowski-Vosatka A, Strulovici B and Zheng W. High-throughput screening of 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in

scintillation proximity format. Assay Drug Dev Technol 2005;3:377-384.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Beispiel	IC ₅₀ (nM)
1	
2	
3	
4	
5	
6	3

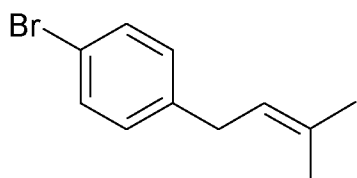
5

Aus den Messdaten ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I 11beta-HSD1 (11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1) inhibieren und dadurch gut zur Behandlung von Hyperglykämie, Insulin Resistenz, Diabetes, Adipositas, Lipidstoffwechselstörungen, und anderen Erkrankungen geeignet sind.

10

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

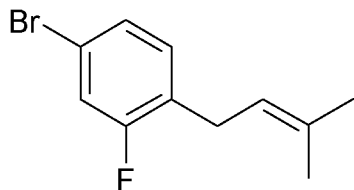
1-Brom-4-(3-methyl-but-2-enyl)-benzen



15

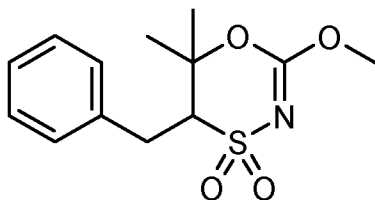
Zimmermann, H. et al. Journal of Organic Chemistry 49; 17; 1984; 3069-3083.

4-Brom-2-fluor-1-(3-methyl-but-2-enyl)-benzen



In einem trockenen, mit Argon durchspülten Kolben, wurde 1-Brom-3-fluor-4-iodbenzol (25 g) in THF (280 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht. Anschließend wurde Isopropylmagnesiumchlorid (50 ml, 2N) langsam zugetropft, bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 Minuten gerührt, dann 1-Brom-3-methyl-2-buten (14,8 g) und Kupfer(I)iodid (3,15 g) zugegeben. Die Kühlung wurde entfernt und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid Lösung (50 ml) gequentscht, die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen (3 x 50 ml) und mit der organischen Phase vereinigt. Die organische Lösung wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde bei 0.1 mbar und $47\text{ }^{\circ}\text{C}$ destilliert. Man erhielt so 17,8 g 4-Brom-2-fluor-1-(3-methyl-but-2-enyl)-benzen. Die Charakterisierung erfolgte über NMR.

5-Benzyl-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid



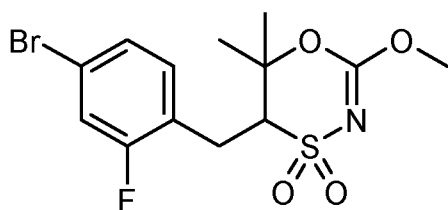
Chlorsulfonylisocyanat (4.2 g) wurden in Dichlormethan vorgelegt und unter Eiskühlung Methanol (1.2 ml) zugetropft. Anschließend wurde 10 Minuten gerührt und dann im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Nach Zugabe von THF (30 ml) wurde der Ansatz auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und unter Argon mit Natriumhydrid versetzt (heftige Gasentwicklung). Die Kühlung wurde entfernt und (3-Methyl-but-2-enyl)-benzen (4.34 g) wurden in einer Portion zugegeben und dann der Ansatz auf $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 30 Minuten wurde das THF entfernt, der Rückstand mit Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (3 x 30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und konzentriert. Das Rohprodukt (7.07 g) wurde mit präparativer HPLC gereinigt.

Man erhielt so das Produkt (0.29 g) mit dem Molekulargewicht 283.3 g/mol ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$), MS (ESI): (M+H⁺) 284 g/mol .

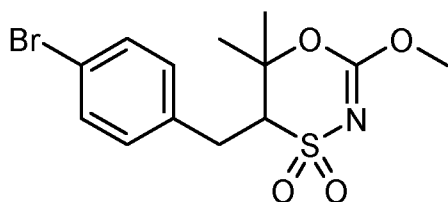
Auf gleiche Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid

5



5-(4-Brom-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid



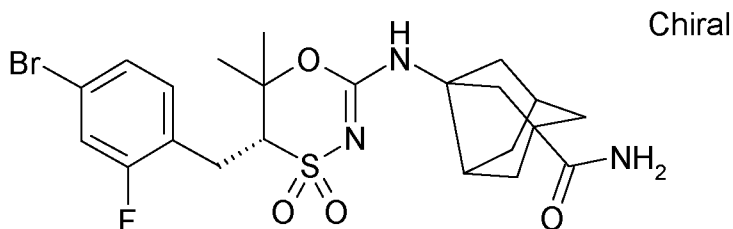
Die Trennung in die Enantiomere erfolgte mit HPLC:

HPLC Column: OJ-H / 77 250 x 4,6 mm; Flowrate 1,0 ml / min; Temperature 30 °C; Eluent:

10 Ethanol + 0,1 % TFA

Retentionszeiten für z. B. R-5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid 6,65 min und für S- 5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid 9,27 min.

15 3a-[(R)-5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

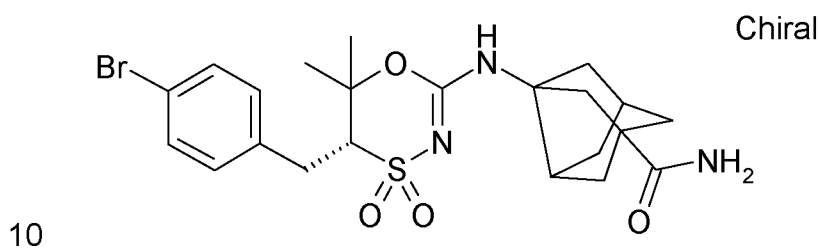


3a-Amino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid (58 mg) und 5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid (110 mg) wurden in Methylenchlorid gelöst und 16 h bei 35 °C gerührt. Dabei wurde das Lösungsmittel evaporiert. Reinigung erfolgte mit präparativer HPLC. Man erhielt so das Produkt (84 mg) mit dem

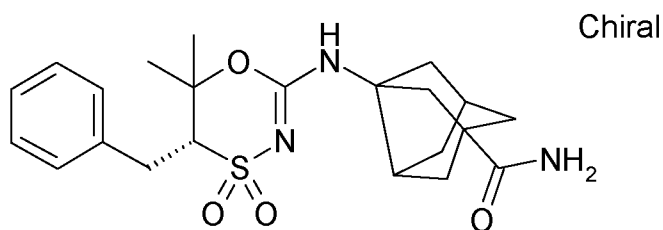
5 Molekulargewicht 528.5 g / mol ($C_{22}H_{27}BrFN_3O_4S$), MS (ESI): (M+H⁺) 529.5 g / mol.

Auf die gleiche Weise erhielt man folgende Produkte:

3a-[(R)-5-(4-Brom-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid



3a-((R)-5-Benzyl-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino)-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

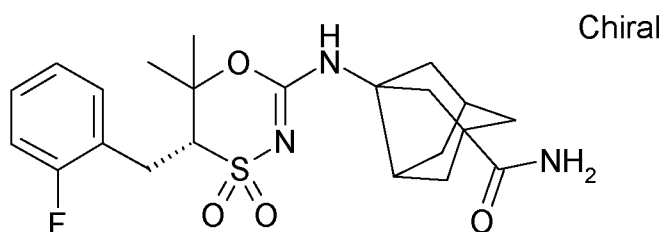


15 3a-[(R)-5-(4-Brom-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid (80 mg) wurde in Ethanol gelöst und in Gegenwart von Palladium auf Kohle (10 %) 30 min in Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Die Lösung wurde filtriert und konzentriert. Die Reinigung erfolgte mit präparativer

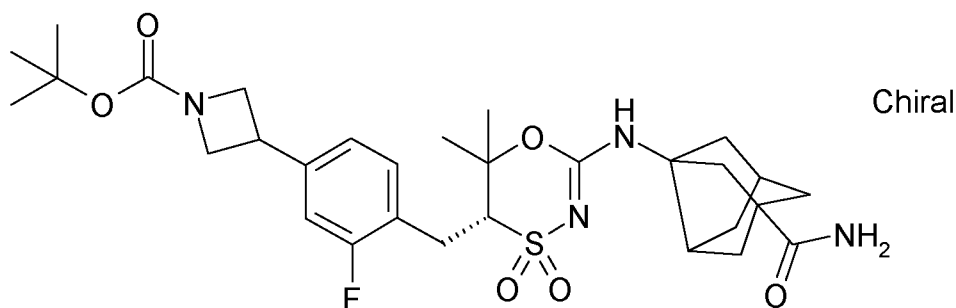
HPLC. Man erhielt so das Produkt (33 mg) mit dem Molekulargewicht 431.5 g / mol
(C₂₂H₂₉N₃O₄S), MS (ESI): (M+H⁺) 432.5 g / mol.

Auf die gleiche Weise erhielt man folgende Produkte:

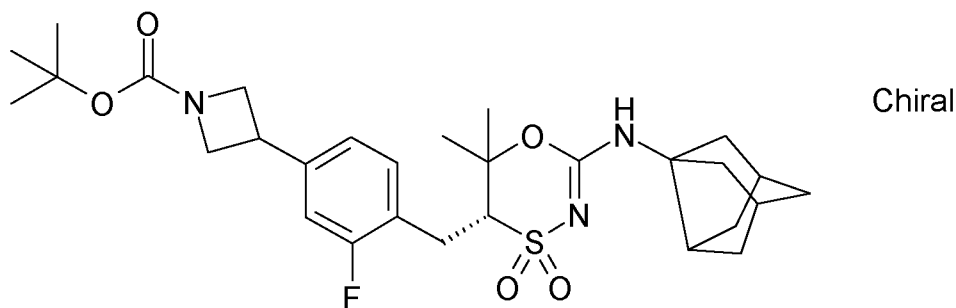
3a-[(R)-5-(2-Fluor-benzyl)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-
5 2-ylamino]-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid



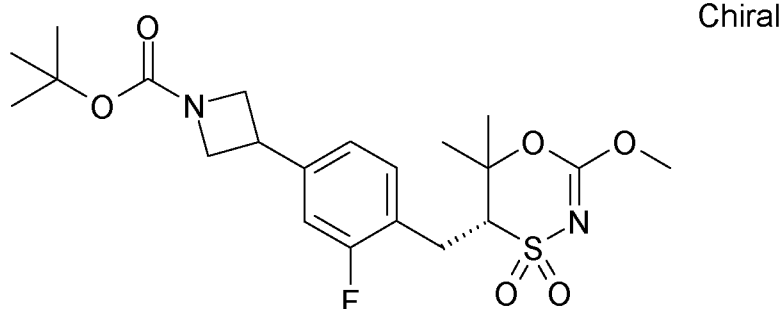
3-{4-[(R)-2-(2-Carbamoyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-
10 5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-3-fluor-phenyl}-azetidin-1-carbonsäure
tert-butyl ester



3-{3-Fluor-4-[(R)-2-(hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-
15 dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-phenyl}-azetidin-1-carbonsäure tert-butyl
ester



3-[3-Fluor-4-((R)-2-methoxy-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl)-phenyl]-azetidin-1-carbonsäure-tert-butyl ester

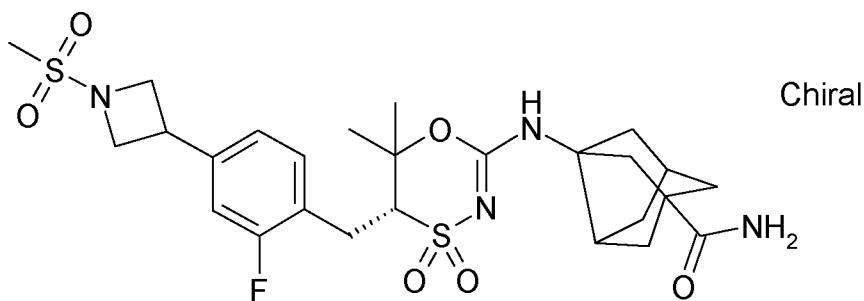


5

Zinkstaub (252 mg) wurde in DMA (0.5 ml) suspendiert und auf 65 °C erhitzt. Anschließend wurde Trichlormethylsilan (27 mg) und Dibrommethan (34 mg) zugegeben und 30 min bei 65 °C gerührt. Dann wurde 1-BOC-3-iod-azetidin (465 mg) in 0.5 ml DMA tropfenweise zugegeben und weitere 30 min gerührt. (R)-5-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-2-methoxy-6,6-dimethyl-5,6-dihydro-[1,4,3]oxathiazin 4,4-dioxid (250 mg) wurde in 1 ml gelöst und zur warmen Lösung zugetropft und weitere 30 min bei 65 °C gerührt. Kupfer(I)iodid (25 mg) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (53 mg) werden zugegeben und die Suspension für 1 Stunde auf 85 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde über eine Membran filtriert. Die Lösung wurde über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt (91 mg) mit dem Molekulargewicht 456.5 g / mol (C₂₁H₂₉FN₂O₆S), MS (ESI): (M-Buten+H⁺) 401.5 g / mol.

15

3a-{(R)-5-[2-Fluor-4-(1-methanesulfonyl-azetidin-3-yl)-benzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-ylamino}-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid



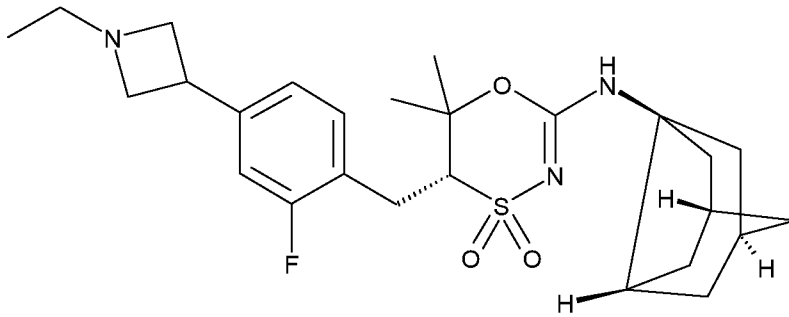
5

3-{{3-Fluor-4-[(R)-2-(hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-phenyl}-azetidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (27 mg) wurden in Methylenchlorid (1 ml) gelöst und mit TFA (0.1 ml) versetzt. Die Lösung wurde für 1 Stunde auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im

10 Vakuum entfernt, der Rückstand in Methylenchlorid (2 ml) aufgenommen und mit Hünigbase und Methylsulfonylchlorid versetzt. Die Mischung wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt (3 mg) mit dem Molekulargewicht 582.7 g / mol (C₂₆H₃₅FN₄O₆S₂), MS (ESI): (M+H⁺) 583.2 g / mol.

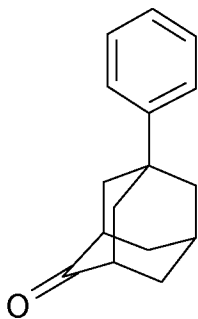
15 {(R)-5-[4-(1-Ethyl-azetidin-3-yl)-2-fluor-benzyl]-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-2-yl}-(2R,3aS,5S,6aS)-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl-amin

Chiral



- 3-{3-Fluor-4-[(R)-2-(hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-ylamino)-6,6-dimethyl-4,4-dioxo-5,6-dihydro-4H-4lambda6-[1,4,3]oxathiazin-5-ylmethyl]-phenyl}-azetidin-1-carbonsäure tert-butyl ester (80 mg) wurden in Methylenchlorid (1 ml) gelöst und mit TFA (0.1 ml) versetzt. Die Lösung wurde für 1 Stunde auf 40 °C erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethanol (5 ml) aufgenommen, mit Acetaldehyd (25 mg) und Natriumcyanoborhydrid (25 mg) versetzt und ca. 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt (45 mg) mit dem Molekulargewicht 526.1 g / mol ($C_{26}H_{36}FN_3O_3S$), MS (ESI): (M+H⁺) 527.1 g / mol.

10 5-Phenyl-adamantan-2-on

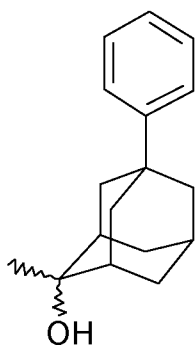


WO2007/113634A1 zeigt die chemische Umsetzung, allerdings wurde die Aufarbeitung (Kristallisation) optimiert. Die Umsetzung liefert das Produkt so in größerer Reinheit bei vergleichbarer Ausbeute.

- 15 (3R,7R)-5-Hydroxy-adamantan-2-on (25 g) wurde in Benzol (200 ml) gelöst. Trifluormethansulfonsäure (13.1 ml) wurde so zugegeben, dass die Reaktion bei

Raumtemperatur rührte. Anschließend wurde die Reaktion am Rückfluss gerührt. Nach erneuter Zugabe von Trifluormethansulfonsäure (2 ml) wurde die Reaktion erneute am Rückfluss gerührt. Nach Zugabe von tert-Butylmethylether wurde mehrmals mit Wasser gewaschen. Die resultierende Lösung wurde nach Filtration vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde in n-Heptan aufgenommen, heiß filtriert und dann kristallisiert. Man erhielt 5-Phenyl-adamantan-2-on (26.9 g) als weißen Feststoff.

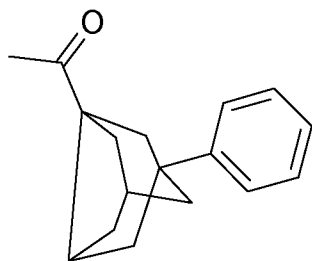
2-Methyl-5-phenyl-adamantan-2-ol



Eine Herstellung ist in WO2007/113634A1 beschrieben. Die hier benutzte Methode ist sicherer, da der direkte Umgang mit Methylmagnesiumbromid / chlorid vermieden wird. Das Grignard-Reagenz wird in-situ gebildet. Dies erleichtert größere Ansätze (im Labormaßstab) erheblich.

5-Phenyl-adamantan-2-on (301 g) wurde in einem Gemisch von THF (4.25 l) und tert-Butylmethylether (850 ml) gelöst. Nach Zugabe von Iodmethan (566 g) wurde Magnesium (97 g) zugegeben. Die Reaktion rührte anschließend bis zum vollständigen Umsatz, wobei eine Temperatur von 55°C nicht überschritten wurde. Nach vollständigem Umsatz wurde mit tert-Butylmethylether (3 l) und Wasser (300 ml) verdünnt. Durch Zugabe von Salzsäure (32%ig) wurde ein pH-Wert von pH2 eingestellt. Nach erneuter Wasserzugabe und anschließender Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser extrahiert. Die org. Lösung wurde mit Aktivkohle geklärt und anschließend im Vakuum vollständig eingeeengt. Man erhielt 2-Methyl-5-phenyl-adamantan-2-ol (312.2 g) als Öl.

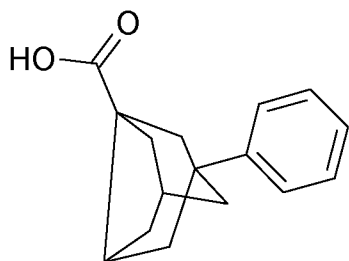
1-(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-ethanon



Die Umsetzung ist in WO2007/113634A1 mit schlechterer Ausbeute (59% vs 98%) beschrieben.

- 5 Eine Lösung von 2-Methyl-5-phenyl-adamantan-2-ol (300 g) in THF (710 ml) und Essigsäure (160 ml) wurde bei 0°C zu einer Lösung (8.3%, 3330 ml) von Natriumhypochlorid in Wasser gegeben. Nach Zugabe von n-Tetrabutylammoniumiodid (25.6 g) wurde innerhalb von 90 Minuten auf 25°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz und Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach vollständigem Einengen der org. Phase wurde der Rückstand in Methanol
- 10 (525 ml) aufgenommen. Es wurde Kaliumhydroxid (82 g) zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von tert-Butylmethylether wurde mehrmals mit Wasser gewaschen. Die org. Lösung wurde mit Aktivkohle geklärt und im Vakuum vollständig eingengt. Man erhielt 1-(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-ethanon (320 g) als Öl.

- 15 2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-carbonsäure



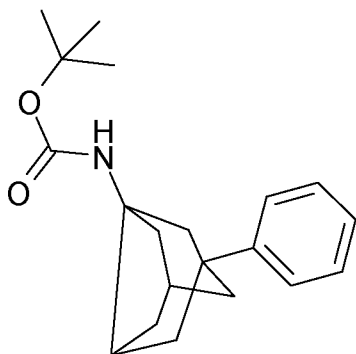
Die Umsetzung ist in WO2007/113634A1 mit schlechterer Ausbeute (64% vs 89%) beschrieben.

- Zu einer auf -22°C gekühlten Lösung von Natriumhydroxid (724 g) in Wasser (4.8 l) wurde Dioxan
- 20 (1.8 l) gegeben. Brom (578 g) wurde so in diese Lösung dosiert, dass eine Temperatur von -15°C nicht überschritten wurde. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 1-(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methano-pentalen-3a-yl)-ethanone (290 g) in Dioxan (600 ml) dosiert und man ließ die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmen. tert-Butylmethylether wurde zugeben. Anschließend wurde

Wasser (2.5 l) zudosiert. Nach Phasentrennung wurde die wäßr. Phase mit tert-Butylmethylether gewaschen. Anschließend wurde nach Zugabe von tert-Butylmethylether (5 l) mit Salzsäure (32%) ein pH-Wert von pH 1.5 eingestellt. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und mit Aktivkohle geklärt. Durch Destillation im Vakuum unter Zugabe von Diisopropylether wurde das Lösungsmittel gewechselt. Nach Ausrühren mit Diisopropylether am Rückfluss wurde 2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-carbonsäure (292 g) als Feststoff mit 95%iger Reinheit isoliert.

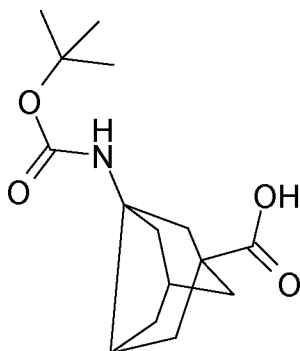
(2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester

10



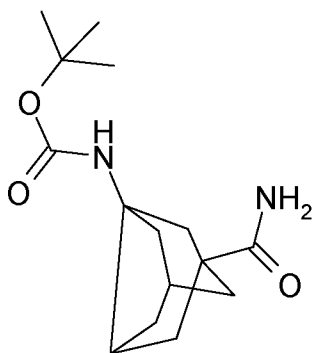
2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-carboxylsäure (50 g) wurde in t-Butanol (1 l) gelöst und zu dieser Lösung Triethylamin (51 g) gegeben. Diphenylphosphorylazid (56 g) wurde bei Raumtemperatur portionsweise zugegeben. Die Reaktion wurde zunächst bei Raumtemperatur und anschließend am Rückfluss gerührt. Nach Entfernen des t-Butanol wurde der Rückstand in Wasser (800 ml) aufgenommen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung im Vakuum wurde der Feststoff in tert-Butylmethylether aufgenommen. Der sich dabei bildende Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingengt und anschließend mit Diisopropylether verrührt. Der Feststoff wurde abgesaugt und mit einem Gemisch von Diisopropylether und n-Heptan gewaschen. Nach Trocknung erhielt man (2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester (83.9 g).

25 3a-tert-Butoxycarbonylamino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäure



- (2-Phenyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester (12 g) wurde in
5 Acetonitril (240 ml), Tetrachlorkohlenstoff (240 ml) und Wasser (360 ml) vorgelegt, dann
Rutheniumchlorid (0.4 g) zugegeben. Anschließend wurde Natriumperodat (120 g) portionsweise
zudosiert. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur nachgerührt und dann mit tert-Butylmethylether
verdünnt. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals mit Wasser gewaschen und danach
mit Natronlauge (0.1 M, 100 ml) extrahiert. Anschließend wurde die wäßr. Phase mit tert-
10 Butylmethylether gewaschen und dann in Gegenwart von tert-Butylmethylether mit Salzsäure (0.5
M) auf einen pH-Wert von pH 3-4 eingestellt. Nach Phasentrennung wurde die org. Phase mehrmals
mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum vollständig eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem
Gemisch von Acetonitril und Diisopropylether verrührt. Nach Absaugen und Trocknung erhielt man
3a-tert-Butoxycarbonylamino-hexahydro-2,5-methano-pentalene-2-carboxylsäure (6.6 g) als weißen
15 Feststoff.

(2-Carbamoyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester

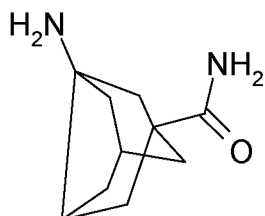


3a-tert-Butoxycarbonylamino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäure wurden in DMF (200

ml) gelöst, DIPEA (10,6 g) und Ammoniak (6,1 ml, 7M in MeOH) zugegeben. Anschließend wurde HATU (14,8 g) zugestzt und bei Raumtemperatur 2h gerührt. Die Reaktionslösung wurde bis auf 50ml Volumen einrotiert, in 400ml verdünnte NaHCO₃-Lsg. (300ml H₂O + 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg.) gegossen und 3 mal mit 100ml EtOAc extrahiert. Dann über MgSO₄ getrocknet, 5
filtriert und einrotiert.

Rückstand in DMF gelöst und über Umkehrphase (Biotage) gereinigt. Die Wertfraktionen wurden vereinigt, Acetonitril abgedampft und den wässrigen Rückstand gefriergetrocknet. Der Rückstand (1,81 g) wurde ohne weiter Aufarbeitung weiterverwendet.

10 3a-Amino-hexahydro-2,5-methan-pentalen-2-carbonsäureamid

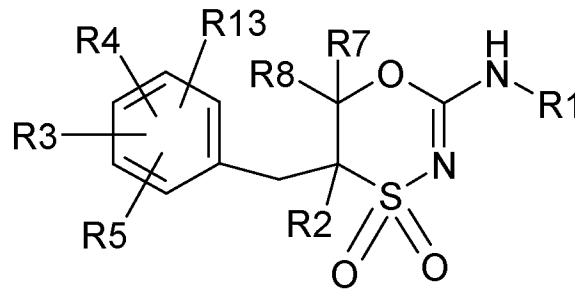


(2-Carbamoyl-hexahydro-2,5-methan-pentalen-3a-yl)-carbaminsäure tert-butyl ester (1,8 g) in Dichlormethan (50 ml) gelöst, mit 11 äquivalente HCl (4M in Dioxan) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. LCMS: Amin ist vollständig entschützt. Die

15 Reaktionslösung wurde einrotiert, das HCl-Salz des Amins mit 50ml ges. Na₂CO₃-Lsg + 3ml 2M NaOH freigesetzt und insgesamt 8 mal mit 20ml Dichlormethan und 1 mal mit EtOAc extrahiert. Die organischen Lösungen wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert, einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand (0,91 g) wurde ohne weitere Aufarbeitung weiterverwendet.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

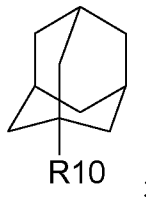
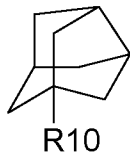


5

I

worin bedeuten

R1



10

R2 H, F, (C₁-C₃)-Alkyl wobei der Alkylrest ein bis 3-fach mit Fluor substituiert sein kann;

15

R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander

20

H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), tertiär-Butyl, iso-Propylen-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, (C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -O-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), -O-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH₂, -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), -NH-(C₁-C₆)-Alkylen-N((C₁-C₆)-Alkylen-R9)₂, SO₂-CH₃, SO₂-

NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

(C₆-C₁₀)-Aryl, -(C₁-C₆)-Alkylen-(C₆-C₁₀)-Aryl, ,

5 wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis12-gliedriger Heterocyclus;

10 wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, -(C₁-C₆)-Alkylen-4 bis12-gliedriger

20 Heterocyclus, wobei der Heterocyclylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis12-gliedriger Heterocyclus;

25 wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-

30

Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

- 5 R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein bis 3-fach mit Fluor substituiert sein kann, oder R7 und R8 bilden gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen Carbocyclus oder Heterocyclus;

10 R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

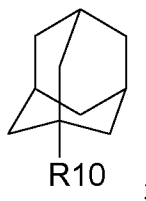
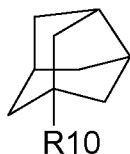
R10 H, CONH₂;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

15

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

R1



20

R2 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

25 R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander

H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), tertiär-Butyl, iso-Propylen-(R9), (C=O)-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9),

$N((C_1-C_6)\text{-Alkylen-R9})_2$, $(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}_2$, $(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkylen-N}((C_1-C_6)\text{-Alkylen-R9})_2$, $-O-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}_2$, $-O-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $-O-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-N}((C_1-C_6)\text{-Alkylen-R9})_2$, $-NH-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}_2$, $-NH-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-NH}(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $-NH-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-N}((C_1-C_6)\text{-Alkylen-R9})_2$, $SO_2\text{-CH}_3$, $SO_2\text{-NH}_2$, $SO_2\text{-NH}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2\text{-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $COOH$, $COO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $CON((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, SF_5 ;

5

$(C_6-C_{10})\text{-Aryl}$, $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$, ,

10

wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , CN, OCF_3 , $OCHF_2$, $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $SO_2\text{-CH}_3$, $SO_2\text{-NH}_2$, $SO_2\text{-NH}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2\text{-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $COOH$, $COO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $CON((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, SF_5 , $(C_6-C_{10})\text{-Aryl}$, $(C_3-C_7)\text{-Cycloalkyl}$, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

15

wobei der $(C_6-C_{10})\text{-Arylrest}$, $(C_3-C_7)\text{-Cycloalkylrest}$, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , CN, OCF_3 , $OCHF_2$, $O-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $SO_2\text{-CH}_3$, $SO_2\text{-NH}_2$, $SO_2\text{-NH}(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $SO_2\text{-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $COOH$, $COO-(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)\text{-Alkyl}$, $CON((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, SF_5 ;

20

4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, $-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-4 bis 12-gliedriger Heterocyclus}$,

25

wobei der Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , CN, OCF_3 , $OCHF_2$, $O-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, NH_2 , $NH(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $N((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $SO_2-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $SO_2\text{-C}_2\text{H}_2\text{F}_3$, $SO_2\text{-CH}_3$, $SO_2\text{-NH}_2$, $SO_2\text{-NH}(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $SO_2\text{-N}((C_1-C_6)\text{-Alkyl})_2$, $COOH$, $COO-(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)\text{-Alkylen-(R9)}$,

30

CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, (C₃-C₇)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

5

10 R7, R8 unabhängig voneinander H, (C₁-C₃)-Alkyl;

R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 H, CONH₂;

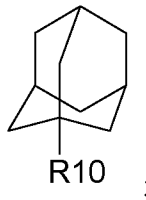
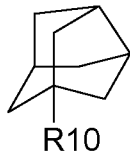
15

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

20

R1



25 R2 H;

R3, R4, R5, R13 unabhängig voneinander

H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-

Alkylen;

(C₆-C₁₀)-Aryl,

5 wobei der Arylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

10 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus,

wobei der Heterocyclrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), (C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R₉), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

15

R7, R8 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

20

R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 H, CONH₂;

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

R1



5 ;

R2 H;

10 R3, R4, R5 unabhängig voneinander
H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

15 R13 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, -(C₁-C₆)-Alkylen, -O-(C₁-C₆)-Alkylen;

Azetidinyl,

20 wobei der Azetidylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), (C₁-C₆)-Alkylen-(R9), NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-C₂H₂F₃, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), SO₂-N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkylen-(R9), CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SF₅;

25

R7, R8 H, (C₁-C₃)-Alkyl;

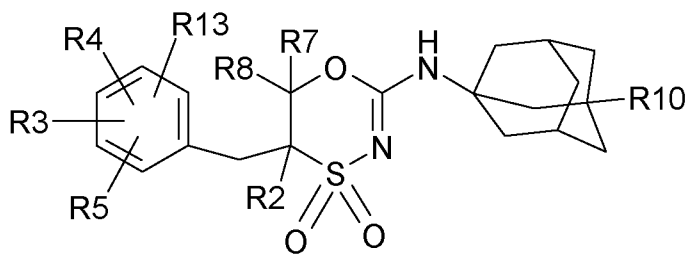
R9 H, OH, OCH₃, OCF₃, CHF₂, CF₃;

R10 H, CONH₂;

5

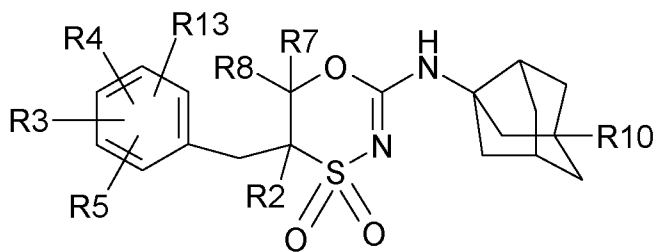
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
10 gekennzeichnet, dass darin der Rest R1 wie in Formel Ia und Ib gezeigt verknüpft ist



Ia

15



Ib

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

20

6. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, zur
Anwendung als Arzneimittel.

7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.
- 5 8. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
9. Arzneimittel, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase
- 10 Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta 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, HM74A
- 15 Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-
- 20 Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1, Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Modulatoren des GPR40, Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase, Hemmstoffe der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3 beta,
- 25 Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, , CB1-Rezeptor Antagonisten ,MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-
- 30 Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende

Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten, Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

- 5 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 10 11. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperglykämie.
12. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Diabetes.
- 15 13. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
14. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von
- 20 a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 und
- b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelswirkstoffs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/053934

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D291/02 A61P3/10 A61K31/54
ADD.
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.
A	BOYLE CRAIG D ET AL: "11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents.", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS JUN 2009 LNKD- PUBMED:19456274, vol. 19, no. 6, June 2009 (2009-06), pages 801-825, XP002653474, ISSN: 1744-7674 the whole document ----- -/--	1-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search 16 April 2012	Date of mailing of the international search report 25/04/2012
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Skulj, Primoz
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/053934

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SUZUE SEIGO ET AL: "Studies on Hypoglycemic Agents. IV. Synthesis of 1,4,3-Benzoxathiazine-4,4-dioxides", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 16, no. 5, 25 May 1968 (1968-05-25), pages 806-813, XP009109825, ISSN: 0009-2363</p> <p>-----</p>	1-14

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D291/02 A61P3/10 A61K31/54 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTER 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.
A	BOYLE CRAIG D ET AL: "11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: a review of recent patents.", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS JUN 2009 LNKD- PUBMED:19456274, Bd. 19, Nr. 6, Juni 2009 (2009-06), Seiten 801-825, XP002653474, ISSN: 1744-7674 das ganze Dokument	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
16. April 2012		25/04/2012
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Skulj, Primoz

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	SUZUE SEIGO ET AL: "Studies on Hypoglycemic Agents. IV. Synthesis of 1,4,3-Benzoxathiazine-4,4-dioxides", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, Bd. 16, Nr. 5, 25. Mai 1968 (1968-05-25), Seiten 806-813, XP009109825, ISSN: 0009-2363 -----	1-14