

(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
12. Januar 2012 (12.01.2012)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/004269 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07C 235/24 (2006.01) A61K 31/277 (2006.01)
C07C 255/44 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP20 11/061335

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. M i 201 1 (05.07.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10305733.7 5. Juli 2010 (05.07.2010) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SANOFI** [FR/FR]; sanofi-aventis, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Erfinder: **DEFOSSA, Elisabeth**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KEIL, Stefanie**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **DIETRICH, Viktoria**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **STENGELIN, Siegfried**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HERLING, Andreas**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HASCHKE, Guido**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KLABUNDE, Thomas**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Anwalt: **FISCHER, Hans-Jürgen**; K 801, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (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, 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, RO, RS, RU, 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, 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:

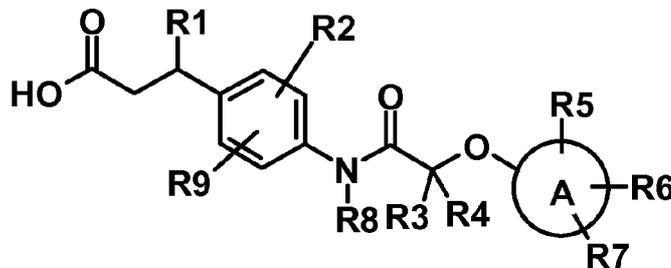
— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz V)

(54) Title: (2-ARYLOXY-ACETYLAMINO)-PHENYL-PROPIONIC ACID DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING SAME AND USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung : (2 -ARYLOXY -ACETYLAMINO) - PHENYL - PROPIONSÄUREDERIVATE, VERFAHREN ZU IH- RER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to substituted (2-aryloxy-acetylamino)-phenyl-propionic acid derivatives of formula I and the physiologically tolerable salts thereof. The Compounds are suitable, for example, for treating diabetes, because they effect increased insulin release by activating the GPR40 receptor.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte (2-Aryloxy-acetylamino)-phenyl- propionsäurederivate der Formel I, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Diabetes, da sie eine erhöhte Insulinans- schüttung bewirken durch Aktivierung des GPR40-Rezeptors.



WO 2012/004269 A1

Beschreibung

(2-ARYLOXY -ACETYLAMINO) - PHENYL - PROPIONSÄUREDERIVATE , VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

5

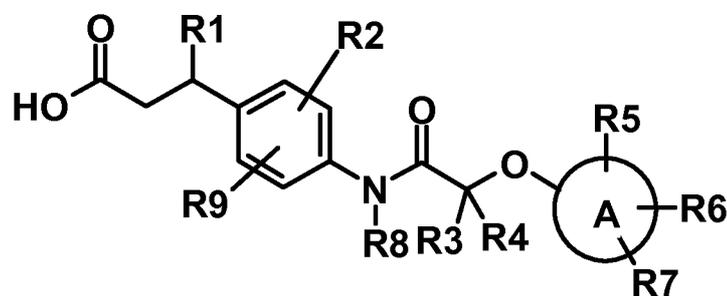
Die Erfindung betrifft substituierte (2-Aryloxy-acetylamino)-phenyl-propionsäurederivate, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10 Es sind bereits strukturähnliche Verbindungen im Stand der Technik (siehe Eisai WO2002/1 0081 2) sowie deren Verwendung als PPAR Agonisten oder Antagonisten beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die
 15 eine therapeutisch verwertbare Wirkung entfalten. Weiter bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die zur Behandlung von Hyperglykämie und von Diabetes geeignet sind. Weiter bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die den GPR40 Rezeptor aktivieren und so zur Behandlung von Hyperglykämie und von Diabetes geeignet sind.

20

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



I

25 worin bedeuten

- R 1 O-(Ci-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, -
(C₂-C₆)-Alkynyl oder CN, wobei der O-(Ci-C₆)-Alkylrest, der O-(C₃-C₆)-
Cycloalkyl, der O-(Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl und der (C₂-C₆)-
Alkynylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;
- 5
- R2, R9 H, F, Cl, Br, CN, CH₃, CO-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl oder O-(Ci-C₆)-Alkyl,
wobei der CO-(d-C₆)-Alkylrest, der (Ci-C₆)-Alkylrest und der O-(d-C₆)-
Alkylrest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;
- 10 R3 H, (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
- R4 (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
- R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, O-(Ci-C₆)-Alkyl, (d-
15 C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((d-
C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, SO₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂,
COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((Ci-C₆)-
Alkyl)₂, SF₅, (C₆-Ci₀)-Aryl, (C₃-Ci₀)-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 12-gliedriger
Heterocyclus, wobei der (Ci-Ce)-Alkylrest und der O-(Ci-Ce)-Alkylrest ein
20 oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der (C₆-C₁₀)-
Arylrest, der (C₃-C₁₀)-Cycloalkylrest und der 4 bis 12-gliedriger
Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit
- 25 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(d-
C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((Ci-C₆)-Alkyl)₂,
SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, SO₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂,
COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((d-
C₆)-Alkyl)₂ oder SF₅;
- R8 H oder (Ci-C₆)-Alkyl;
- 30
- A (C₆-C₁₀)-Aryl oder ein 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5

R1 O-(Ci -C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, -
(C₂-C₆)-Alkynyl oder CN, wobei der O-(Ci -C₆)-Alkylrest, der O-(C₃-C₆)-
Cycloalkyl, der O-(Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl und der (C₂-C₆)-
Alkynylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

10

R2, R9 H, F, Cl, Br, CN, CH₃, CO-(Ci -C₆)-Alkyl, (Ci -C₆)-Alkyl oder O-(Ci -C₆)-Alkyl,
wobei der CO-(Ci -C₆)-Alkylrest, der (Ci -C₆)-Alkylrest und der O-(Ci -C₆)-
Alkylrest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

15

R3 H, (Ci -C₆)-Alkyl, (Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R4 (Ci -C₆)-Alkyl, (Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

20

R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, O-(Ci -C₆)-Alkyl, (Ci -C₆)-
Alkyl, SF₅ oder Phenyl, wobei der (Ci -C₆)-Alkylrest und der O-(Ci -C₆)-
Alkylrest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

R8 H oder (Ci -C₆)-Alkyl;

25

A Phenyl oder ein 6-gliedriger Heterocyclus;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

30

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

R 1 O-(C₁-C₆)-Alkyl oder -(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei der O-(C₁-C₆)-Alkylrest und der (C₂-C₆)-Alkynylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

R2, R9 H;

5

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

10

R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei der (C₁-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R8 H;

15

A Phenyl oder Pyridyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

20

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

R 1 O-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl;

25 R2, R9 H;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

30

R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei der (C₁-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R8 H;

A Phenyl;

5

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

R1 O-(C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkynyl;

R2, R9 H;

15

R3 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

20 R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei
der (C₁-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R8 H;

25 A Pyridyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- R 1 O-(**Ci-C₆**)-Alkyl, wobei der O-(**Ci-C₆**)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;
- R2, R9 H;
- 5 R3 H, (**Ci-C₆**)-Alkyl, (**Ci-C₃**)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
- R4 (**Ci-C₆**)-Alkyl, -(**Ci-C₃**)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
- 10 R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (**Ci-C₆**)-Alkyl, wobei der (d-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;
- R8 H;
- 15 A Phenyl oder Pyridyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

- R 1 -(C₂-C₆)-Alkyl, wobei der (C₂-**Ce**)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;
- 25 R2, R9 H;
- R3 H, (**Ci-C₆**)-Alkyl, (**Ci-C₃**)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
- 30 R4 (**Ci-C₆**)-Alkyl, -(**Ci-C₃**)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei der (C₁-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R8 H;

5

A Phenyl oder Pyridyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

A Phenylring;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

15

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

A ein 6-gliedriger stickstoffhaltiger Heterocyclus;

20 und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

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

25

R1 ein Propinylrest

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

30

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

R5 Cl, Br, CH₃ oder (Ci-C₆)-Alkyl, wobei der (Ci-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

5 R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (Ci-C₆)-Alkyl, wobei der (d-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

10

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

R3 H, (Ci-C₆)-Alkyl;

R4 (Ci-C₆)-Alkyl;

15 wobei der (d-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann; und alle anderen Gruppen und Zahlen wie in der allgemeinen Definition der Verbindungen der Formel I oder in einer der angegebenen Ausführungsformen der Erfindung oder Definitionen von Strukturelementen definiert sind.

20

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formeln I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebene Bedeutung
25 haben und gleich oder verschieden sein.

Die Alkyl- und Alkynylreste in den Resten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 und R9, können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Stereoisomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt z.B.
5 auf chromatographischem Weg.

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

10

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.

15

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

20

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

25

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

30

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

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
5 beschrieben substituiert sein.

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
10 Definition, worin der Heterocylus bzw. der heterocyclische Rest mit einem weiteren Ringsystem anelliert ist. Der Heterocylus bzw. der heterocyclische Rest kann gesättigt, teilweise gesättigt oder aromatisch sein.

Geeignete "Heterocyclen" bzw. "heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azepanyl,
15 Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothieryl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnoliny,
20 Decahydrochinoliny, 2H,6H-1,5,2-Dithiaziny, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, 5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl, 4,5-Dihydro-thiazol-2-yl, Furyl, Furazanyl, Imidazolidiny, Imidazoliny, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indoliny, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindoliny, Isoindolyl, Isochinoliny (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholiny, Naphthyridiny, Octahydroisochinoliny, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidiny,
25 Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidiny, Pteridiny, Purynyl, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazoliny, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridoazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridiny, Pyridyl, Pyrimidiny, Pyrrolidiny, Pyrroliny,
30 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, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranyl,

Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydrochinoliny, 6H-1,2,5-Thiadaziny, Thiazoly, 1,2,3-Thiadiazoly, 1,2,4-Thiadiazoly, 1,2,5-Thiadiazoly, 1,3,4-Thiadiazoly, Thienyl, Triazinyl, Triazoly, Tetrazoly, Thiazolo[4,5-b]pyridiny, Thieno[2,3-d]thiazol-2-yl, Tropanyl und Xanthenyl.

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

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

10

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.
- 15 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 100 mg, typischerweise von 1 ng bis 100 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten.
- 20 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
- 25 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
- 30

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.

10

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

15

20

25

30

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
5 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
10 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
15 Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

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

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen
30 vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen

Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

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

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1 % bis 35 %, vorzugsweise ca. 3 % bis 15 %. Als eine besondere Möglichkeit 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 2010, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 1 genannt sind; alle Diuretika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 36 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2010, 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. Erfolgt die Gabe der Wirkstoffe durch getrennte Verabreichung der Wirkstoffe, so kann diese gleichzeitig oder nacheinander erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in

USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2006, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder Levemir® (insulin detemir), Humalog^(R) (Insulin Lispro), Insulin Degludec, Insulin Aspart, poly-Ethylen-glycosidiertes (PEGyliertes) Insulin Lispro wie in WO20091521 28 beschrieben, Humulin^(R), VIAject™, SuliXen^(R), VIAject™ oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221 ,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera®, Nasulin™, oder orale Insuline, wie z. B. IN-1 05 (Nobex) oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology) oder Technosphere^(R) Insulin (MannKind) oder Cobalamin™ orales Insulin oder ORMD-0801 oder Insuline oder Insulinvorstufen (insulin precursors), wie sie in WO20071 2881 5, WO20071 2881 7, WO2008034881 , WO200804971 1, WO20081 45721 , WO20090341 17, WO2009060071 , WO20091 33099 beschrieben sind oder Insuline, die transdermal verabreicht werden können; daneben sind auch umfasst solche Insulinderivate, die durch einen bifunktionellen Linker an Albumin gebunden sind wie sie z.B. in WO20091 21884 beschrieben sind;

GLP-1 -Derivate und GLP-1 Agonisten wie z.B. Exenatide oder spezielle Zubereitungen davon, wie sie z.B. in WO2008061 355, WO2009080024, WO2009080032 beschrieben sind, Liraglutide, Taspoglutide (R-1 583), Albiglutide, Lixisenatide oder diejenigen die in WO 98/08871 , WO2005027978, WO200603781 1, WO200603781 0 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/041 56 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), inhalierbares GLP-1 (MKC-253 der Firma MannKind), AVE-001 0, BIM-51 077 (R-1 583, ITM-077), PC-DAC:Exendin-4 (ein Exendin-4 Analogon, welches kovalent an rekombinantes menschliches Albumin gebunden ist), biotinyliertes Exendin (WO20091 07900), eine spezielle Formulierung von Exendin-4 wie sie in US2009238879 beschrieben ist, CVX-73, CVX-98 und CVx-96 (GLP-1 Analoga, welche kovalent an einen monoklonalen Antikörper gebunden sind, der spezifische Bindungsstellen für das GLP-1 Peptid

aufweist), CNTO-736 (ein GLP-1 Analogon, welches an eine Domäne gebunden ist, welche den Fc-Teil eines Antikörpers beinhaltet), PGC-GLP-1 (GLP-1 gebunden an einen Nanocarrier), Agonisten oder Modulatoren wie sie z.B. bei D. Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sei. USA 104 (2007) 943 beschrieben sind, solche wie sie in

5 WO20061 24529, WO20071 24461 , WO2008062457, WO2008082274, WO20081 01017, WO2008081 418, WO20081 12939, WO20081 12941 , WO20081 13601 , WO20081 16294, WO20081 16648, WO20081 19238, WO2008 148839, US2008299096, WO2008 152403, WO2009030738, WO2009030771 , WO2009030774, WO2009035540, WO2009058734,

10 WO20091 11700, WO20091 25424, WO20091 29696, WO20091 491 48 beschrieben sind, Peptide wie z.B. Obinепitide (TM-30338), oral wirksame GLP-1 Analoga (z.B. NN9924 von Novo Nordisk), Amylinrezeptor Agonisten, wie sie z.B. in WO20071 04789, WO20090341 19 beschrieben sind, Analoga des humanen GLP-1 , wie sie in WO20071 20899, WO200802201 5, WO2008056726 beschrieben sind,

15 chimäre pegylierte Peptide, die sowohl GLP-1- wie auch Glucagonreste enthalten und wie sie z.B. in WO20081 01017, WO20091 55257, WO20091 55258 beschrieben sind, glycosylierte GLP-1 Derivate wie sie in WO20091 53960 beschrieben sind, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Antidiabetika umfassen auch Gastrinanaloga wie z.B. TT-223.

20 Weiterhin umfassen Antidiabetika poly- oder monoklonale Antikörper, welche z.B. gegen Interleukin-1 -beta (IL-1 β), wie z.B. XOMA-052, gerichtet sind.

Antidiabetika umfassen weiterhin Peptide, welche an den humanen Pro-Insel Peptidrezeptor (human pro-islet peptide (HIP) reeceptor) binden können wie sie z.B. in WO2009049222 beschrieben sind.

25 Antidiabetika umfassen auch Agonisten des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) Rezeptors wie sie z.B. in WO20061 21860 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen auch das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) wie auch analoge Verbindungen wie sie z.B. in WO2008021 560, WO201 001 6935,

WO201 001 6936, WO201 001 6938, WO201 001 6940, WO201 001 6944 beschrieben sind.

Weiterhin eingeschlossen sind Analoga und Derivate des humanen pankreatischen Polypeptids (human pancreatic Polypeptide) wie sie z.B. in WO2009007714

5 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen ferner verkapselte Insulin-produzierende Schweinezellen wie z.B. Diabecell(R).

Antidiabetika umfassen auch Analoga und Derivate des Fibroblastenwachstumsfaktors 21 (FGF-21 , fibroblast growth factor 21) wie sie z.B. in WO20091491 71 ,

10 WO201 000621 4 beschrieben sind.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe,

Biguanidine,

Meglitinide,

15 Oxadiazolidindione,

Thiazolidindione,

PPAR- und RXR-Modulatoren,

Glukosidase-Inhibitoren,

Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,

20 Glucagonrezeptor-Antagonisten,

Glukokinaseaktivatoren,

Inhibitoren der Fructose-1 ,6-bisphosphatase,

Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),

Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),

25 GLP-1 -Agonisten,

Kaliumkanalöffner, wie z.B. Pinacidil, Cromakalim, Diazoxid, Diazoxid Cholinsalz oder solche wie sie bei R. D. Carr et al., *Diabetes* **52**, 2003, 251 3.2518, bei J. B. Hansen et al, *Current Medicinal Chemistry* **11**, 2004, 1595-1 615, bei T. M. Tagmose et al., *J. Med. Chem.* **47**, 2004, 3202-321 1 oder bei M. J. Coghlan et al., *J. Med. Chem.* **44**,

- 2007, 1627-1 653 beschrieben sind, oder diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden,
- Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken,
- Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),
- 5 Insulin-Sensitizer,
- Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
- Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption,
- 10 Modulatoren der natrium-abhängigen Glukosetransporter 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
- Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1),
- Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1 B (PTP-1 B),
- Nikotinsäurerezeptoragonisten,
- Inhibitoren der hormon-sensitiven bzw. endothelialen Lipasen,
- 15 Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) oder
- Inhibitoren der GSK-3 beta.
- Weiterhin sind umfasst den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
- HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren,
- 20 Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren,
- Fibrate,
- Cholesterinresorptionsinhibitoren,
- CETP-Inhibitoren,
- Gallensäureresorptionsinhibitoren,
- 25 MTP-Inhibitoren,
- Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR Agonisten),
- Sigma-1 Rezeptorantagonisten,
- Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor);
- Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern und
- 30 Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen.

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

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Insulin-Sensitizer wie z.B. PN-2034 oder ISIS-1 1371 5

5 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, z.B.

Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Gliclazide oder

10 Glimperid oder solche Zubereitungen wie sie z.B. in EP21 03302 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Tablette verabreicht, die sowohl Glimperid enthält, welches schnell freigesetzt wird wie auch Metformin enthält, welches über einen längeren Zeitraum freigesetzt wird

15 (wie z.B. in US2007264331 , WO2008050987, WO2008062273 beschrieben).

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

20 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Guanidin, wie z.B. Benzylguanidin oder einem seiner Salze, oder solchen Guanidinen wie sie in WO2009087395 beschrieben sind, verabreicht.

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

25 einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinide, Nateglinide oder Mitiglinide verabreicht.

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antidiabetischen Verbindungen, wie sie in WO2007095462, WO2007101060,
5 WO2007105650 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit antihypoglykämischen Verbindungen, wie sie in WO2007137008, WO2008020607 beschrieben sind, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41 097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)-
15 phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-01 1 (Rivoglitazon), DRL-1 7564, DRF-2593 (Balaglitazon), INT-131, T-2384 oder solchen, wie sie in WO2005086904,
20 WO2007060992, WO2007100027, WO2007103252, WO2007122970, WO2007138485, WO2008006319, WO2008006969, WO2008010238, WO2008017398, WO2008028188, WO2008066356, WO2008084303, WO2008089461, WO2008089464, WO2008093639, WO2008096769, WO2008096820, WO2008096829, US2008194617, WO2008099944,
25 WO2008108602, WO2008109334, WO2008110062, WO2008126731, WO2008126732, WO2008137105, WO2009005672, WO2009038681, WO2009046606, WO2009080821, WO2009083526, WO2009102226, WO2009128558, WO2009139340 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten bzw. gemischten PPAR alpha/PPAR
15 delta Agonisten, wie z.B. GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674, CP-900691, BMS-687453, BMS-711939 oder solchen wie sie in WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076, WO2007056771, WO2007087448, WO2007089667, WO2007089557, WO2007102515, WO2007103252, JP2007246474, WO2007118963, WO2007118964, WO2007126043,
20 WO2008006043, WO2008006044, WO2008012470, WO2008035359, WO2008087365, WO2008087366, WO2008087367, WO2008117982, JP2009023975, WO2009033561, WO2009047240, WO2009072581, WO2009080248, WO2009080242, WO2009149819, WO2009149820, WO2009147121, WO2009153496, WO2010008299, WO2010014771 beschrieben sind, verabreicht.

25

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Naveglitazar, Aleglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat), MBX-213, KY-201, BMS-759509 oder wie in
30 WO 00/64888, WO 00/64876, WO03/020269, WO2004024726, WO2007099553, US2007276041, WO2007085135, WO2007085136, WO2007141423, WO2008016175, WO2008053331, WO2008109697, WO2008109700,

WO20081 08735, WO2009026657, WO2009026658, WO200914981 9, WO20091 49820 oder in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251 , 2005 beschrieben, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501 516 oder wie sie in WO2006059744, WO20060841 76, WO2006029699, WO2007039172-
WO20070391 78, WO2007071 766, WO20071 01864, US2007244094, WO20071 19887, WO20071 41423, US2008004281 , WO200801 6175,
10 WO2008066356, WO2008071 311, WO2008084962, US20081 76861 , WO200901 2650, US20091 37671 , WO2009080223, WO200914981 9, WO20091 49820, WO201 0000353 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
15 Kombination mit einem pan-SPPARM (selective PPAR modulator alpha, gamma, delta), wie z.B. GFT-505, Indeglitazar oder solchen wie sie in WO2008035359, WO2009072581 beschrieben sind, verabreicht.

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

- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
25 α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose oder solchen, wie sie z.B. in WO20071 14532, WO20071 40230, US2007287674, US20081 03201 , WO2008065796, WO200808201 7, US2009076129 beschrieben sind, 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 ,
30 WO2005067932, WO2008062739, WO2008099000, WO20081 13760,

WO200901 6118, WO200901 6119, WO200903071 5, WO2009045830,
WO2009045831 , WO20091 27723 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Inhibitor der Interaktion der Leberglykogenphosphorylase mit dem Protein
5 PPP1 R3 (GL-Untereinheit der Glykogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1)),
wie z.B. in WO200903071 5 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Glucagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077 oder NNC-25-2504 oder wie in
10 WO20041 00875, WO2005065680, WO2006086488, WO20070471 77,
WO20071 061 8 1, WO20071 11864, WO20071 20270, WO20071 20284,
WO20071 23581 , WO20071 36577, WO2008042223, WO2008098244,
WO2009057784, WO2009058662, WO2009058734, WO20091 10520,
WO20091 20530, WO2009 140342, WO201 001 9828 beschrieben, verabreicht.

15

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-325568, verabreicht, welche die Produktion
des Glucagonrezeptors inhibiert.

20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. LY-2121260 (WO20040631 79), PSN-1 05, PSN-
110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031 , WO2004072066,
WO2005080360, WO2005044801 , WO200601 6194, WO2006058923,
WO20061 12549, WO20061 25972, WO200701 7549, WO200701 7649,
25 WO200700791 0, WO2007007040-42, WO2007006760-61 , WO200700681 4,
WO2007007886, WO20070281 35, WO2007031 739, WO2007041 365,
WO2007041 366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345,
WO2007051 846, WO2007051 845, WO2007053765, WO2007051 847,
WO2007061 923, WO2007075847, WO200708951 2, WO20071 04034,
30 WO20071 17381 , WO20071 22482, WO20071 251 03, WO20071 251 05,

US2007281 942, WO2008005914, WO2008005964, WO2008043701 ,
WO2008044777, WO2008047821 , US2008096877, WO20080501 17,
WO20080501 01, WO2008059625, US20081 46625, WO2008078674,
WO2008079787, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872,
5 WO2008089892, WO2008091 770, WO2008075073, WO2008084043,
WO2008084044, WO2008084872, WO2008084873, WO2008089892,
WO2008091 770, JP20081 89659, WO20081 04994, WO20081 11473, WO20081 16107,
WO20081 1871 8, WO20081 20754, US2008280875, WO20081 36428,
WO20081 36444, WO20081 49382, WO20081 54563, WO20081 561 74,
10 WO20081 56757, US2009030046, WO200901 8065, WO200902371 8,
WO2009039944, WO2009042435, WO2009046784, WO2009046802,
WO2009047798, WO2009063821 , WO2009081 782, WO20090821 52,
WO2009083553, WO2009091 014, US20091 81981 , WO2009092432,
WO2009099080, WO20091 06203, WO20091 06209, WO20091 09270,
15 WO20091 25873, WO20091 27544, WO20091 27546, WO20091 28481 ,
WO20091 33687, WO20091 40624, WO201 001 3161, WO201 001 5849,
WO201 001 8800 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
20 Inhibitor der Glukoneogenese, wie sie z. B. in FR-225654, WO2008053446
beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Inhibitoren der Fructose-1 ,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. MB-07729, CS-917
25 (MB-06322) oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO200602351 5,
WO2006 104030, WO200701461 9, WO20071 37962, WO200801 9309,
WO2008037628, WO200901 2039, EP2058308, WO2009068467, WO2009068468
beschrieben sind, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT), wie sie z. B. in WO20041 01528 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Sitagliptin Phosphat, Saxagliptin (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200 (Melogliptin), GW-
10 825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 oder ein anderes Salz davon, S-40010, S-40755, PF-00734200, BI-1356, PHX-1149, DSP-7238, Alogliptin Benzoat, Linagliptin, Melogliptin, Carmegliptin oder solchen Verbindungen wie sie in
WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005037828, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325,
15 WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006085685, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, US2006890898, US2006803357, US2006303661,
20 WO2007015767 (LY-2463665), WO2007024993, WO2007029086, WO2007063928, WO2007070434, WO2007071738, WO2007071576, WO2007077508, WO2007087231, WO2007097931, WO2007099385, WO2007100374, WO2007112347, WO2007112669, WO2007113226, WO2007113634, WO2007115821, WO2007116092, US2007259900, EP1852108, US2007270492,
25 WO2007126745, WO2007136603, WO2007142253, WO2007148185, WO2008017670, US2008051452, WO2008027273, WO2008028662, WO2008029217, JP2008031064, JP2008063256, WO2008033851, WO2008040974, WO2008040995, WO2008060488, WO2008064107, WO2008066070, WO2008077597, JP2008156318, WO2008087560, WO2008089636, WO2008093960,
30 WO2008096841, WO2008101953, WO2008118848, WO2008119005, WO2008119208, WO2008120813, WO2008121506, WO2008130151, WO2008131149, WO2009003681, WO2009014676, WO2009025784,

WO2009027276, WO200903771 9, WO2009068531 , WO2009070314,
WO2009065298, WO20090821 34, WO2009082881 , WO2009084497,
WO2009093269, WO20090991 71, WO20090991 72, WO20091 11239,
WO20091 13423, WO20091 16067, US2009247532, WO201 0000469, WO201 001 5664
5 beschrieben sind, verabreicht.

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

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Eucreas^(R), einer festen Kombination von Vildagliptin mit Metformin Hydrochlorid,
verabreicht.

15 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einer festen Kombination von Alogliptin Benzoat mit Pioglitazone verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer
festen Kombination von eines Salzes von Sitagliptin mit Metformin Hydrochlorid,
20 verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer
Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit omega-3-Fettsäuren oder omega-3-
Fettsäureestern, wie z.B. in WO20071 28801 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer
Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit Metformin Hydrochlorid, wie z.B. in
WO20091 21945 beschrieben, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer
Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit einem GPR-1 19-Agonisten, wie z.B. in
WO20091 23992 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit Miglitol, wie z.B. in WO20091 39362 beschrieben, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von einem Salz von Sitagliptin mit Metformin Hydrochlorid verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Alogliptin Benzoat mit Pioglitazon Hydrochlorid verabreicht.

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

15 oder solchen wie sie in WO2007026761 , WO2008045484, US20081 9461 7, WO20091 09259, WO20091 09341 beschrieben sind, verabreicht.

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

20 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 wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 und/oder 2 (SGLT1 ,

25 SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-001 0, AVE 2268, SAR 7226, SGL-5083, SGL-5085, SGL-5094, ISIS-388626, Sergliflozin, Dapagliflozin oder Remogliflozin Etanobat, Canagliflozin oder wie sie z. B. in WO200400751 7, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630,

WO20051 2116 1, WO200601 8150, WO2006035796, WO2006062224,

30 WO2006058597, WO20060731 97, WO2006080577, WO2006087997,

WO20061 08842, WO2007000445, WO2007014895, WO20070801 70,

WO200709361 0, WO20071 261 17, WO20071 28480, WO20071 29668,
US2007275907, WO20071 361 16, WO200714331 6, WO20071 47478,
WO2008001 864, WO2008002824, WO200801 3277, WO200801 3280,
WO200801 3321, WO200801 3322, WO200801 6 132, WO200802001 1, JP2008031 16 1,
5 WO2008034859, WO2008042688, WO2008044762, WO2008046497,
WO2008049923, WO2008055870, WO2008055940, WO2008069327,
WO2008070609, WO2008071 288, WO2008072726, WO2008083200,
WO2008090209, WO200809021 0, WO2008101 586, WO20081 0 1939,
WO20081 16 179, WO20081 16 195, US2008242596, US2008287529, WO2009026537,
10 WO2009049731, WO2009076550, WO2009084531, WO2009096503,
WO20091 00936, WO20091 2 1939, WO20091 24638, WO20091 28421,
WO20091 35673, WO201 00091 97, WO201 001 8435, WO201 001 8438 oder von A. L.
Handion in Expert Opin. Thier. Patents (2005) 15(1 1), 1531 -1540 beschrieben sind,
verabreicht.

15

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einer festen Kombination eines SGLT-Inhibitors mit einem DPP-IV
Inhibitor, wie in WO2009091 082 beschrieben, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
Stimulator des Glukosetransports, wie z.B. in WO2008 136392, WO20081 36393
beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
25 Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 β -HSD1), wie z. B.
BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-1 3739, INCB-2081 7, DIO-92 ((-)-Ketoconazol) oder
solche, wie sie z. B. in WO200 190090-94, WO200343999, WO20041 12782,
WO200344000, WO200344009, WO20041 12779, WO20041 1331 0, WO2004 103980,
WO20041 12784, WO2003065983, WO20031 04207, WO20031 04208,
30 WO20041 06294, WO200401 141 0, WO2004033427, WO2004041 264,
WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351,
WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896,

WO2005016877, WO2005063247, WO2005097759 , WO200601 0546,
WO2006012227, WO200601 2 173, WO200601 7542, WO2006034804,
WO2006040329, WO2006051 662, WO2006048750 , WO2006049952,
WO2006048331 , WO2006050908, WO2006024627 , WO2006040329,
5 WO20060661 09, WO2006074244, WO2006078006 , WO20061 06423,
WO20061 32436, WO2006 134481 , WO2006 134467, WO2006 135795,
WO20061 36502, WO20061 38508, WO20061 38695, WO20061 33926,
WO2007003521 , WO2007007688, US2007066584, WO2007029021 ,
WO2007047625, WO2007051 8 11, WO2007051 8 10, WO2007057768,
10 WO2007058346, WO2007061 661 , WO2007068330 , WO2007070506,
WO20070871 50, WO2007092435, WO2007089683 , WO20071 0 1270,
WO20071 05753, WO20071 07470, WO20071 07550, WO20071 11921 ,
US2007207985, US2007208001 , WO20071 15935, WO20071 18 185, WO20071 2241 1,
WO20071 24329, WO20071 24337, WO20071 24254, WO20071 27688,
15 WO20071 27693, WO20071 27704, WO20071 27726, WO20071 27763,
WO20071 27765, WO20071 27901 , US2007270424, JP2007291 075, WO20071 30898,
WO20071 35427, WO20071 39992, WO20071 44394, WO20071 45834.
WO20071 45835, WO20071 46761 , WO2008000950 , WO2008000951 ,
WO200800361 1, WO200800591 0, WO2008006702 , WO2008006703,
20 WO200801 1453, WO200801 2532, WO2008024497 , WO2008024892,
WO20080321 64, WO2008034032, WO2008043544 , WO2008044656,
WO2008046758, WO2008052638, WO20080531 94, WO2008071 169,
WO2008074384, WO2008076336, WO2008076862 , WO2008078725,
WO2008087654, WO2008088540, WO2008099145 , WO20081 0 1885,
25 WO20081 0 1886, WO20081 0 1907, WO2008101 914, WO20081 061 28,
WO20081 101 96, WO20081 1901 7, WO20081 20655, WO20081 27924,
WO20081 30951 , WO2008 134221 , WO20081 42859, WO20081 42986,
WO20081 57752, WO2009001 8 17, WO200901 041 6, WO200901 7664,
WO2009020140, WO20090231 80, WO20090231 8 1, WO2009023664,
30 WO2009026422, WO2009038064, WO2009045753 , WO2009056881 ,
WO2009059666, WO2009061498, WO2009063061 , WO2009070497,
WO2009074789, WO2009075835, WO2009088997 , WO2009090239,

WO20090941 69, WO2009098501 , WO20091 00872, WO20091 02428,
WO20091 02460, WO20091 02761 , WO20091 0681 7, WO20091 08332,
WO20091 12691 , WO20091 12845, WO20091 14 173, WO20091 17 109,
US2009264401 , WO20091 18473, WO20091 3 1669, WO20091 32986,
5 WO20091 34384, WO20091 34387, WO20091 34392, WO20091 34400,
WO20091 35581 , WO20091 38386, WO201 0006940, WO201 001 0 157,
WO201001 0174, WO201 001 19 17 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
10 Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1 B (PTP-1 B), wie sie z. B. in
WO2001 19830-31 , WO2001 1751 6, WO2004506446, WO200501 2295,
WO20051 16003, WO20051 16003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4,
WO200700991 1, WO20070281 45, WO200706761 2-61 5, WO2007081 755,
WO20071 15058, US2008004325, WO2008033455, WO2008033931 ,
15 WO2008033932, WO2008033934, WO2008089581 , WO20081 48744,
WO2009032321 , WO20091 09999, WO20091 09998 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit Stimulatoren der Tyrosin-Kinase-B (Trk-B), wie sie z. B. in WO201 0014613
20 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem Agonisten des GPR1 09A (HM74A Rezeptor Agonisten; NAR-
25 Agonisten (Nikotinsäurerezeptoragonisten)), wie z.B. Nicotinsäure oder „extended
release niacin" in Verbindung mit MK-0524A (Laropiprant) oder MK-0524 oder solchen
Verbindungen, wie sie in WO2004041 274, WO2006045565, WO2006045564,
WO2006069242, WO20060851 08, WO20060851 12, WO20060851 13,
WO20061 24490, WO20061 13 150, WO2007002557, WO200701 7261 ,
30 WO200701 7262, WO200701 7265, WO200701 5744, WO2007027532,
WO2007092364, WO20071 20575, WO20071 34986, WO20071 50025,
WO2007 150026, WO200801 6968, WO2008051403, WO2008086949,

WO2008091 338, WO2008097535, WO2008099448, US2008234277, WO20081 27591 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
5 Kombination mit einer festen Kombination von Niacin mit Simvastatin verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-
0524A (Laropiprant) verabreicht.

10

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-
0524A (Laropiprant) und mit Simvastatin verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Nicotinsäure oder einem anderen Nicotinsäurerezeptoragonisten und
einem Prostaglandin DP Rezeptorantagonisten, wie z.B. solchen wie sie in
WO2008039882 beschrieben sind, verabreicht.

20 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einer festen Kombination von Niacin mit Meloxicam, wie z.B. in
WO20091 49056 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem Agonisten des GPR1 16, wie sie z.B. in WO2006067531 ,
WO2006067532 beschrieben sind, verabreicht.

30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Modulatoren des GPR40, wie sie z.B. in WO200701 3689, WO2007033002,
WO20071 06469, US2007265332, WO20071 23225, WO20071 3 16 19,

WO20071 31620, WO20071 31621, US2007265332, WO20071 31622,
WO20071 36572, WO2008001 931, WO2008030520, WO200803061 8,
WO2008054674, WO2008054675, WO2008066097, US20081 7691 2,
WO20081 30514, WO2009038204, WO2009039942, WO2009039943,
5 WO2009048527, WO2009054479, WO2009058237, WO20091 11056,
WO201 001 2650 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Modulatoren des GPR1 19 (G-Protein-gekoppelter Glukose-abhängiger insulinotroper
10 Rezeptor), wie z.B. PSN-1 19-1, PSN-821, PSN-1 19-2, MBX-2982 oder solchen wie sie
z. B. in WO2004065380, WO2005061489 (PSN-632408), WO2006083491,
WO2007003960-62 und WO2007003964, WO2007035355, WO20071 16229,
WO20071 16230, WO2008005569, WO2008005576, WO2008008887,
WO2008008895, WO2008025798, WO2008025799, WO2008025800,
15 WO2008070692, WO2008076243, WO200807692, WO2008081 204, WO2008081 205,
WO2008081 206, WO2008081 207, WO2008081 208, WO2008083238,
WO200808531 6, WO20081 09702, WO20081 30581, WO2008 130584,
WO20081 3061 5, WO2008 137435, WO2008 137436, WO200901 2275,
WO2009012277, WO200901491 0, WO2009034388, WO2009038974,
20 WO2009050522, WO2009050523, WO2009055331, WO20091 0571 5,
WO20091 0571 7, WO20091 05722, WO20091 06561, WO20091 06565,
WO20091 17421, WO20091 25434, WO20091 26535, WO20091 29036,
US200928681 2, WO20091 43049, WO20091 501 44, WO201 0001 166,
WO201 0004343, WO20 10004344, WO201 0004345, WO201 0004346,
25 WO201 0004347, WO201 0004348, WO201 0008739, WO201 00061 91,
WO201 00091 83, WO201 00091 95, WO201 0009207, WO201 0009208,
WO201 001 4593 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
30 mit Modulatoren des GPR1 20, wie sie z.B. in EP1 6881 38, WO20080661 31,
WO20080661 31, WO20081 03500, WO20081 03501, WO20081 39879,
WO2009038204, WO20091 47990, WO201 0008831 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Antagonisten des GPR105, wie sie z.B. in WO2009000087, WO2009070873 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Agonisten des GPR43, wie z.B. ESN-282 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
10 Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL) und/oder Phospholipasen, wie z. B. in
WO20050731 99, WO2006074957, WO2006087309, WO20061 11321 ,
WO20070421 78, WO20071 19837, WO20081 22352, WO20081 22357,
WO2009009287 beschrieben, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Inhibitoren der endothelialen Lipase, wie z. B. in WO20071 1021 6 beschrieben,
verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
20 Phospholipase A2 Inhibitor wie z.B. Darapladib oder A-002 oder solchen, wie sie in
WO2008048866, WO2008048867, US2009062369 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Myricitrin, einem Lipase-Inhibitor (WO20071 19827), verabreicht.

25

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, WO20051 110 18, WO2003078403,
WO2004022544, WO20031 0641 0, WO2005058908, US2005038023,
30 WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO20041 06343, EP1 460075,
WO200401491 0, WO2003076442, WO2005087727, WO20040461 17,
WO20070731 17, WO2007083978, WO20071 201 02, WO20071 22634,

WO20071251 09, WO20071 251 10, US2007281 949, WO2008002244,
WO2008002245, WO200801 6123, WO2008023239, WO2008044700,
WO2008056266, WO2008057940, WO20080771 38, EP1 9391 91, EP1 9391 92,
WO20080781 96, WO2008094992, WO20081 12642, WO20081 12651 ,
5 WO20081 13469, WO20081 21063, WO20081 21064, EP-1992620, EP-1992621 ,
EP 1992624, EP-1992625, WO20081 3031 2, WO2009007029, EP 2020232,
WO2009017452, WO2009035634, WO2009035684, WO2009038385,
WO2009095787, WO2009095788, WO2009095789, WO2009095792,
WO2009145814, US2009291 982, WO20091 54697, WO20091 56857,
10 WO20091 56859, WO20091 56860, WO20091 56861 , WO20091 56863,
WO20091 56864, WO20091 56865, WO201 00131 68, WO201 001 4794 beschrieben.

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
Inhibitor der Phosphoinositidkinase-3 (PI3K), wie z.B. solchen, wie in WO2008027584,
WO20080701 50, WO2008 125833, WO2008 125835, WO2008 125839,
20 WO200901 0530, WO2009026345, WO2009071 888, WO2009071 890,
WO2009071895 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
25 Inhibitor der Serum/Gluocorticoid regulierten Kinase (SGK), wie z. B. in
WO2006072354, WO2007093264, WO2008009335, WO2008086854,
WO20081 38448 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
30 Modulator des Glucocorticoidrezeptors, wie z. B. in WO2008057855, WO2008057856,
WO2008057857, WO2008057859, WO2008057862, WO2008059867,
WO2008059866, WO2008059865, WO2008070507, WO2008 124665,

WO20081 24745, WO20081 46871 , WO200901 5067, WO2009040288,
WO2009069736, WO20091491 39 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
5 Modulator des Mineralocorticoidrezeptors (MR), wie z. B. Drospirenone, oder solchen
wie sie in WO20081 04306, WO20081 1991 8 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
10 Inhibitor der Protein Kinase C beta (PKC beta), wie z. B. Ruboxistaurin, oder solchen
wie sie in WO2008096260, WO20081 25945 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
Inhibitor der Protein Kinase D, wie z. B. Doxazosin (WO2008088006), verabreicht.

15 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Aktivator/Modulator der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK), wie sie z. B.
in WO2007062568, WO2008006432, WO200801 6278, WO200801 6730,
WO2008020607, WO20080831 24, WO20081 36642, WO200901 9445,
WO200901 9446, WO200901 9600, WO2009028891 , WO20090651 3 1,
20 WO2009076631 , WO2009079921 , WO20091 001 30, WO20091 24636,
WO20091 35580, WO20091 52909 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
25 Inhibitor der Ceramidkinase, wie sie z. B. in WO20071 1291 4, WO20071 49865
beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Inhibitor der MAPK-interagierenden Kinase 1 oder 2 (MNK1 oder 2), wie sie
z.B. in WO20071 04053, WO20071 15822, WO2008008547, WO2008075741
30 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „1-kappaB kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001 00061 0, WO2001 030774, WO2004022057, WO2004022553, WO20050971 29, WO20051 13544, US2007244140, WO2008099072, WO2008099073, 5 WO2008099073, WO2008099074, WO2008099075, WO2009056693, WO2009075277, WO2009089042, WO20091 20801 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der NF-kappaB (NFkB) Aktivierung, wie sie z. B. Salsalate verabreicht.

10

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der ASK-1 (apoptosis signal-regulating kinase 1), wie sie z. B. in WO200801 6 13 1, WO20091 23986 beschrieben sind, verabreicht.

15 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, Pitavastatin, L-659699, BMS-644950, NCX-6560 oder solchen, wie sie in US2007249583, WO2008083551 , WO2009054682 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren, wie z.B. WAY-362450 oder solchen wie in WO2003099821 , WO2005056554, WO2007052843, WO2007070796, WO2007092751 , JP2007230909, WO20070951 74, WO20071401 74, 25 WO20071 401 83, WO2008000643, WO2008002573, WO2008025539, WO2008025540, JP2008214222, JP2008273847, WO2008 157270, US20082991 18, US2008300235, WO2009005998, WO200901 2 125, WO2009027264, WO2009062874, US20091 31409, US20091 37554, US20091 63552, WO20091 27321 , EP21281 58 beschrieben, verabreicht.

30

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Liganden des Leber X Rezeptors (liver X receptor; LXR), wie

z.B. in WO2007092965, WO2008041 003, WO2008049047, WO2008065754,
WO2008073825, US2008242677, WO2009020683, US2009030082, WO2009021 868,
US2009069373, WO2009024550, WO2009040289, WO2009086123,
WO20090861 29, WO20090861 30, WO20090861 38, WO20091 07387,
5 US2009247587, WO20091 33692, WO20081 38438, WO20091 44961 , WO20091 501 09
beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, oder solchen
10 wie sie in WO2008093655 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat (SLV-348; Trilipix™),
verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Fibraten, wie z.B. dem Cholinsalz von Fenofibrat (Trilipix™) und
einem HMGC_oA Reduktase Inhibitor, wie z.B. Rosuvastatin, verabreicht.

20 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit Bezafibrat und Diflunisal verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einer festen Kombination von Fenofibrat oder einem Salz davon mit
25 Simvastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Pravastatin,
Pitavastatin oder Atorvastatin verabreicht.

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

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Metformin mit einem MTP-Inhibitor, wie in WO200909021 0 beschrieben, verabreicht.

5 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, WO2005000353
10 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.) oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO200601 7257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) oder wie in WO2002050060, WO2002050068, WO2004000803, WO2004000804, WO2004000805, WO2004087655, WO2004097655, WO2005047248,
15 WO2006086562, WO20061 02674, WO20061 16499, WO20061 21861 , WO20061 221 86, WO20061 2221 6, WO2006 127893, WO2006 137794, WO2006 137796, WO20061 37782, WO2006 137793, WO2006 137797, WO20061 37795, WO20061 37792, WO20061 381 63, WO2007059871 , US2007232688, WO20071 26358, WO2008033431 , WO2008033465,
20 WO2008052658, WO2008057336, WO2008085300, WO20081 04875, US2008280836, WO20081 08486 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem NPC1 L1-Antagonisten, wie z.B. solchen, wie sie in
25 WO2008033464, WO2008033465 beschrieben sind, verabreicht.

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

30

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

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Diphenylazetidinonderivat, wie z.B. in US 6,992,067 oder US 7,205,290 beschrieben,
10 kombiniert mit einem Statin, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Cerivastatin, Atorvastatin, Pitavastatin oder Rosuvastatin.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer festen Kombination von Lapaquistat, einem Squalensynthese-
15 Inhibitor, mit Atorvastatin verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Konjugat bestehend aus dem HMGCoA-Reduktaseinhibitor Atorvastatin mit dem Renininhibitor Aliskiren (WO20090901 58) verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. Torcetrapib, Anacetrapib oder JTT-705 (Dalcetrapib) oder solchen wie sie in WO2006002342, WO200601 0422, WO200601 2093, WO2006073973, WO2006072362, WO2007088996,
25 WO2007088999, US20071 85058, US20071 851 13, US20071 851 54, US20071 851 82, WO20060971 69, WO2007041494, WO2007090752, WO20071 07243, WO20071 20621 , US2007265252, US2007265304, WO20071 28568, WO20071 32906, WO2008006257, WO2008009435, WO200801 8529, WO2008058961 , WO2008058967, WO200805951 3, WO2008070496, WO20081 15442,
30 WO20081 11604, WO20081 29951 , WO20081 4 1077, US20091 18287, WO2009062371 , WO2009071 509 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitoren (Inhibitoren des intestinalen Gallensäuretransporters (IBAT)) (siehe z.B. US 6,245,744, US 6,221,897 oder WOOO/61 568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE 5 10 2005 0331 00.9, DE 10 2006 053635, DE 10 2006 053637, WO2007009655-56, WO2008058628, WO2008058629, WO2008058630, WO2008058631 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit 10 Agonisten des GPBAR1 (G-protein-coupled-bile-acid-receptor-1 ; TGR5), wie z.B. INT-777 oder solchen wie sie z.B. in US200601 99795, WO20071 10237, WO20071 27505, WO2008009407, WO200806721 9, WO2008067222, FR290831 0, WO2008091 540, WO2008097976, US2009054304, WO2009026241 , WO20091 46772, WO201 001 4739, WO201 001 4836 beschrieben sind, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren der Histon-Deacetylase, wie z.B. Ursodeoxycholsäure wie in WO200901 1420 beschrieben, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren/Modulatoren des TRPM5 Kanals (TRP-Cation-Channel-M5), wie sie z.B. in WO2008097504, WO2009038722 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit 25 Inhibitoren/Modulatoren des TRPA1 Kanals (TRP-Cation-Channel-A1), wie sie z.B. in US20091 76883, WO2009089083, WO20091 44548 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit 30 Inhibitoren/Modulatoren des TRPV3 Kanals (TRP-Cation-Channel-V3), wie sie z.B. in WO2009084034, WO20091 30560 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Colesevelam Hydrochlorid und Metformin oder einem Sulfonylharnstoff oder Insulin verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
10 Kombination mit Tocotrienol und Insulin oder einem Insulinderivat verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Phytosterole enthaltenden Kaugummi (Reductol™) verabreicht.
15

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins (MTTP-Inhibitor), wie z.B. Implitapide, BMS-201 038, R-1 03757, AS-1 5521 33, SLx-4090, AEGR-733, JTT-1 30 oder solchen wie in WO2005085226, WO20051 21091, 20 WO2006010423, WO20061 1391 0, WO20071431 64, WO2008049806, WO2008049808, WO20080901 98, WO2008 100423, WO2009014674 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
25 Kombination mit einer Kombination eines Cholesterolabsorptionsinhibitors, wie z.B. Ezetimibe, und einem Inhibitor des Triglycerid-Transfer-Proteins (MTP-Inhibitor), wie z.B. Implitapide, wie in WO2008030382 oder in WO2008079398 beschrieben, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem antihypertriglyceridämischen Wirkstoff, wie z.B. solchen wie sie in WO2008032980 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor), wie z.B. solchen wie sie in WO2006094682 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, SMP-797 oder KY-382 oder solchen, wie sie in WO2008087029, WO2008087030, WO20080951 89, WO2009030746, WO2009030747, WO2009030750, WO2009030752, WO20090701 30, WO2009081 957, WO2009081 957 beschrieben sind, verabreicht.

10

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Leber-Carnitin Palmitoyltransferase-1 (L-CPT1), wie sie z.B. in WO200706301 2, WO2007096251 (ST-3473), WO200801 5081, US20081 031 82, WO2008074692, WO20081 45596, WO200901 9199, WO20091 56479, WO201 0008473 beschrieben sind, verabreicht.

15

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Carnitin-O-Palmitoyltransferase-II (CPT2), wie sie z.B. in US2009270500, US2009270505, WO20091 32978, WO20091 32979 beschrieben sind, verabreicht.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Serin-Palmitoyltransferase (SPT), wie sie z.B. in WO2008031 032, WO2008046071, WO2008083280, WO2008084300 beschrieben sind, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-1 88494, TAK-475 (Lapaquistat Acetat) oder wie in WO2005077907, JP2007022943, WO2008003424, WO20081 32846, WO20081 33288, WO20091 36396 beschrieben, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit ISIS-30101 2 (Mipomersen), einem Antisense-Oligonukleotid, welches in der Lage ist, das Apolipoprotein B Gen zu regulieren, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Apolipoprotein (ApoB) SNALP, einem therapeutischen Produkt, welches eine siRNA (gerichtet gegen das ApoB-Gen) enthält, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
10 Kombination mit einem Stimulator des ApoA-1 Gens, wie er z.B. in WO2008092231 beschrieben ist, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Synthese von Apolipoprotein 0-III, wie .B. ISIS-
15 APOCIMRx, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B.
20 HMR1 17 1, HMR1 586, oder solchen wie in WO2005097738, WO2008020607 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HDL-Cholesterolerhöhenden Agens, wie z.B. solchen wie sie
25 in WO2008040651 , WO2008099278, WO2009071 099, WO2009086096, US2009247550 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ABCA1 Expressionsverstärker, wie sie z.B. in WO2006072393,
30 WO2008062830, WO20091 00326 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Modulator, wie z.B. Ibrolipim (NO-1 886), verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. Gemcabene (CI-1 027) verabreicht.

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A1 Rezeptor Agonisten (Adenosin A1 R), wie z.B.
15 CVT-361 9 oder solchen wie sie z.B. in EP1 258247, EP1 375508, WO2008028590, WO2008077050, WO20090501 99, WO20090801 97, WO20091 00827, WO20091 12155 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
20 Kombination mit einem Adenosin A2B Rezeptor Agonisten (Adenosin A2B R) wie z.B. ATL-801 verabreicht.

- Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Adenosin A2A und/oder Adenosin A3
25 Rezeptoren, wie z.B. in WO20071 11954, WO20071 21918, WO20071 21921, WO20071 21923, WO2008070661, WO200901 0871 beschrieben, verabreicht.

- Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Liganden der Adenosin A1/A2B Rezeptoren, wie z.B. in
30 WO2008064788, WO2008064789, WO20090801 98, WO20091 00827, WO20091 43992 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A2B Rezeptor Antagonisten (Adenosin A2B R), wie sie in US2007270433, WO2008027585, WO2008080461, WO2009037463, WO2009037467, WO2009037468, WO20091 18759 beschrieben sind, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) wie z. B. solchen wie in WO1 99946262, WO2003721 97, WO20030721 97, WO2005044814, WO20051 08370, JP20061 3 1559, WO200701 1809, WO200701 18 11, WO200701 3691, 10 WO2007095601 -603, WO20071 19833, WO2008065508, WO2008069500, WO2008070609, WO2008072850, WO200807961 0, WO2008088688, WO2008088689, WO2008088692, US20081 7 1761, WO2008090944, JP20081 79621, US2008200461, WO20081 02749, WO20081 03382, WO20081 2 1592, WO2009082346, US2009253725, JP20091 96966, WO2009 144554, WO20091 44555, 15 WO201 0003624, WO201 000201 0 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren der mikrosomalen Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 3 (GPAT3, beschrieben in WO20071 00789) oder mit Modulatoren der mikrosomalen 20 Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 4 (GPAT4, beschrieben in WO20071 00833) oder mit Modulatoren der mitochondrialen Glycerol-3-Phosphat-O-Acyltransferase, beschrieben in WO201 0005922, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination 25 mit Modulatoren der Xanthin-Oxidoreductase (XOR) verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der löslichen Epoxidhydrolase (sEH), wie sie z.B. in WO2008051 873, WO2008051875, WO2008073623, WO2008094869, WO20081 12022, 30 WO200901 1872, WO20090491 54, WO20090491 57, WO20090491 65, WO2009073772, WO2009097476, WO20091 11207, WO20091 29508, WO20091 51800 beschrieben sind, verabreicht.

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 Metabolie Research (2001), 33(9), 554-558);

NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A) oder Velneperit oder solche wie sie in WO20091 1051 0 beschrieben sind;

NPY-5 Rezeptorantagonisten/-rezeptormodulatoren wie L-1 52804 oder die Verbindung „NPY-5-BY" der Firma Banyu oder wie sie z. B. in WO2006001 3 18, WO20071 03295, WO20071 25952, WO2008026563, WO2008026564, WO2008052769, WO2008092887, WO2008092888, WO2008092891 , WO20081 29007, WO20081 34228, WO2009054434, WO2009095377, WO20091 3 1096 beschrieben sind;

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

NPY-2-Rezeptorantagonisten/-modulatoren wie sie z. B. in WO2007038943, WO2009006185, US2009099199, US2009099243, US2009099244, WO2009079593, WO2009079597 beschrieben sind;

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen wie z. B. CJC-1 682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34) oder CJC-1 643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in WO2005080424, WO20060951 66, WO2008003947, WO2009080608 beschrieben sind;

NPY-2-Rezeptoragonisten wie sie z.B. in WO2009080608 beschrieben sind;

Derivaten des Peptids Obestatin wie sie WO2006096847 beschrieben sind;

CB1 R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten/inverse Agonisten, wie z.B.

Rimonabant, Surinabant (SR1 47778), SLV-31 9 (Ibipinabant), AVE-1 625, Taranabant
5 (MK-0364) oder Salze davon, Otenabant (CP-945,598), Rosonabant, V-24343 oder
solche Verbindungen wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/1 5609, WO2001/64632-
64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343,
WO2005075450, WO2005080357, WO2001 70700, WO2003026647-48,
WO200302776, WO20030401 07, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367,
10 WO2001 32663, WO2003086288, WO2003087037, WO200404831 7, WO20040581 45,
WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO200401 3 120,
WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255,
WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855,
US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794,
15 WO2005000809, WO20040991 57, US20040266845, WO20041 10453,
WO20041 08728, WO200400081 7, WO2005000820, US20050009870,
WO200500974, WO20041 11033-34, WO20041 1038-39, WO200501 6286,
WO20050071 11, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837,
WO2005028456, WO2005063761 -62, WO2005061 509, WO2005077897,
20 WO200601 8662, WO200604751 6, WO2006060461 , WO2006067428,
WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO20061 00208,
WO20061 06054, WO20061 11849, WO20061 13704, WO2007009705,
WO20070171 24, WO200701 7 126, WO200701 8459, WO2007018460,
WO2007016460, WO2007020502, WO200702621 5, WO2007028849,
25 WO2007031 720, WO2007031 721 , WO2007036945, WO2007038045,
WO2007039740, US2007001 581 0, WO2007046548, WO2007047737,
WO2007057687, WO20070621 93, WO2007064272, WO2007079681 ,
WO200708431 9, WO2007084450, WO2007086080, EP1 8 16 125, US2007213302,
WO200709551 3, WO2007096764, US2007254863, WO20071 19001 ,
30 WO20071 20454, WO20071 2 1687, WO20071 23949, US2007259934,
WO20071 3 12 19, WO20071 33820, WO20071 36571 , WO20071 36607,
WO20071 36571 , US729771 0, WO20071 38050, WO20071 39464, WO20071 40385,

WO20071 40439, WO20071 46761 , WO20071 48061 , WO20071 48062,
US2007293509, WO2008004698, WO200801 7381 , US2008021 031 , WO2008024284,
WO2008031 734, WO20080321 64, WO2008034032, WO2008035356,
WO2008036021 , WO2008036022, WO2008039023, WO2998043544,
5 WO20080441 11, WO2008048648, EP 1921 072-A 1, WO2008053341 , WO2008056377,
WO2008059207 , WO2008059335, WO2008062424, WO2008068423,
WO2008068424 , WO2008070305, WO2008070306, WO200807481 6,
WO2008074982 , WO200807501 2, WO200807501 3, WO200807501 9,
WO20080751 18, WO2008076754, WO2008081 009, WO2008084057, EP 1944295,
10 US2008090809, US200809081 0, WO200809281 6, WO2008094473, WO2008094476,
WO2008099076 , WO2008099139, WO20081 01995, US2008207704,
WO20081 071 79, WO20081 09027, WO20081 12674, WO20081 15705,
WO20081 18414, WO20081 19999, WO20081 2000, WO20081 21257, WO20081 27585,
WO20081 291 57, WO20081 3061 6, WO20081 34300, US2008262066, US2008287505,
15 WO2009005645 , WO2009005646, WO2009005671 , WO2009023292,
WO2009023653 , WO200902481 9, WO20090331 25, EP 20421 75, WO2009053548-
WO2009053553 , WO2009054923, WO2009054929, WO2009059264,
WO20090731 38, WO2009074782, WO2009075691 , WO2009078498,
WO2009087285 , WO2009074782, WO2009097590, WO2009097995,
20 WO2009097996 , WO2009097998, WO2009097999, WO2009098000,
WO20091 06708, US2009239909, WO20091 18473, US2009264436, US2009264476,
WO20091 30234, WO20091 31814, WO20091 31815, US2009286758,
WO2009141 532, WO2009141 533, WO20091 53569, WO201 0003760,
WO201 001 2437, WO201 001 9762 beschrieben sind;

25

Cannabinoid Rezeptor 1 / Cannabinoid Rezeptor 2 (CB1 ,/CB2) modulierende
Verbindungen wie z.B. delta-9-Tetrahydrocannabivarin oder solchen wie sie z.B. in
WO2007001 939, WO200704421 5, WO2007047737, WO200709551 3,
WO2007096764, WO20071 12399, WO20071 12402, WO20081 2261 8,
30 WO2009007697, WO200901 2227, WO2009087564, WO200909301 8,
WO2009095752, WO20091 20660, WO201 001 2964 beschrieben sind;

Cannabinoid Rezeptor 2 (CB2) modulierende Verbindungen wie z.B. solchen wie sie z.B. in WO2008063625, WO20081 57500, WO20090041 71, WO2009032754, WO2009055357, WO2009061 652, WO2009063495, WO200906761 3, WO20091 14566 beschrieben sind;

5

Modulatoren der FAAH (fatty acid amide hydrolase) wie sie z.B. in WO20071 40005, WO2008019357, WO2008021 625, WO2008023720, WO2008030532, WO20081 291 29, WO20081 45839, WO20081 45843, WO20081 47553, WO20081 53752, WO200901 1904, WO20090481 01, WO2009084970, WO20091 05220, WO20091 09504, WO20091 09743, WO20091 17444, WO20091 27944, WO20091 3841 6, WO20091 5 1991 , WO20091 52025, WO20091 54785, WO201 0005572, WO201 001 7079 beschrieben sind;

10

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (fatty acid synthase; FAS), wie sie z.B. in WO2008057585, WO200805921 4, WO2008075064, WO2008075070, WO2008075077, WO2009079860 beschrieben sind;

15

Inhibitoren der LCE (long chain fatty acid elongase)/Long-Chain-Fatty-Acid-CoA-Ligase, wie sie z.B. in WO20081 20653, WO2009038021 , WO2009044788, WO2009081 789, WO2009099086 beschrieben sind;

20

Vanilloid-1 -Rezeptor Modulatoren (Modulatoren des TRPV1), wie sie z.B. in WO2007091 948, WO20071 291 88, WO20071 33637, WO2008007780, WO200801 0061 , WO200800721 1, WO200801 0061 , WO200801 5335, WO200801 8827, WO2008024433, WO2008024438, WO2008032204, WO20080501 99, WO2008059339, WO2008059370, WO2008066664, WO20080751 50, WO2008090382, WO2008090434, WO2008093024, WO20081 07543, WO20081 07544, WO20081 10863, WO20081 25295, WO20081 25296, WO20081 25337, , WO20081 25342, WO20081 32600, WO20081 33973, WO200901 0529, WO200901 0824, WO200901 6241 , WO2009023539, WO200903881 2, WO2009050348, WO2009055629, WO2009055749, WO2009064449, WO2009081 222, WO2009089057,

30

WO20091 0971 0WO20091 12677, WO20091 12678, WO20091 12679, WO20091 2 1036, WO20091 24551 , WO20091 36625, WO201 0002209 beschrieben sind;

5 Modulatoren, Liganden, Antagonisten oder inverse Agonisten der Opioidrezeptoren, wie z.B. GSK-982 oder solche wie sie z.B. in WO2007047397, WO2008021 849, WO2008021 851 , WO20080321 56, WO2008059335, WO20081 25348, WO20081 25349, WO20081 42454, WO2009030962, WO20091 03552, WO20091 15257 beschrieben sind;

10 Modulatoren des „orphan Opioid (ORL-1) receptor" wie sie z.B. in US20082491 22, WO2008089201 beschrieben sind;

Agonisten des Prostaglandinrezeptors, wie z.B. Bimatoprost oder solchen Verbindungen wie sie in WO20071 11806 beschrieben sind;

15

MC4-Rezeptor Agonisten (Melanocortin-4 Rezeptor Agonisten, MC4R Agonisten wie 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 01/91 752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, 20 RY764, CHIR-785, PT-141 , MK-0493 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO20040871 59, WO200407871 7, WO200407871 6, WO2004024720, US200501 24652, WO2005051 391 , WO20041 12793, WOUS20050222014, US200501 76728, US200501 64914, US200501 24636, US200501 30988, US200401 67201 , WO2004005324, WO2004037797, 25 WO2004089307, WO200504251 6, WO20050401 09, WO2005030797, US20040224901 , WO200501 921 , WO2005091 84, WO2005000339, EP1 460069, WO2005047253, WO2005047251 , WO20051 18573, EP15381 59, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021 655-57, WO2007009894, WO200701 5 162, WO2007041 061 , WO2007041 052, JP20071 31570, EP-1 842846, WO20070961 86, 30 WO2007096763, WO20071 4 1343, WO2008007930, WO200801 7852, WO200803941 8, WO20080871 86, WO20080871 87, WO20080871 89, WO20080871 86-WO20080871 90, WO2008090357, WO200814231 9,

WO200901 5867, WO200906141 1, US2009076029, US2009131465, WO2009071 101, US2009305960, WO20091 44432, WO20091 51383, WO201 001 5972 beschrieben sind;

- 5 MC4-Rezeptor Modulatoren (Melanocortin-4 Rezeptor Modulatoren) wie sie z.B. in WO200901 0299, WO20090741 57 beschrieben sind;

Orexin-Rezeptor 1 Antagonisten (OX1 R Antagonisten), Orexin-Rezeptor 2 Antagonisten (OX2R Antagonisten) oder gemischte OX1 R/OX2R Antagonisten (z.B. 1-
10 (2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1 ,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A) oder solche, wie sie z. B. in WO2001 96302, WO2001 85693, WO2004085403, WO2005075458, WO2006067224, WO200708571 8, WO2007088276, WO20071 16374, WO20071 22591 , WO20071 26934, WO20071 26935, WO200800851 7, WO200800851 8, WO2008008551 , WO2008020405, 15 WO20080261 49, WO2008038251 , US20081 32490, WO2008065626, WO2008078291 , WO200808761 1, WO2008081 399, WO20081 08991 , WO20081 07335, US20082491 25, WO200814751 8, WO20081 50364, WO2009003993, WO2009003997, WO200901 1775, WO200901 6087, WO2009020642, WO2009058238, US20091 86920, US2009203736, WO2009092642, 20 WO20091 00994, WO20091 041 55, WO20091 24956, WO20091 33522, WO20091 56951 , WO201 001 7260 beschrieben sind);

Histamin H3 Rezeptor Antagonisten/inverse 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
25 00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893, WO20051 2371 6, US20051 71 181 (z.B. PF-00389027), WO20061 07661 , WO2007003804, WO2007016496, WO200702021 3, WO2007049798, WO200705541 8, WO2007057329, WO2007062999, WO2007065820, WO2007068620, WO2007068641 , WO2007075629, WO2007080140, WO2007082840, 30 WO2007088450, WO2007088462, WO2007094962, WO2007099423, WO20071 00990, WO20071 05053, WO20071 06349, WO20071 10364, WO20071 15938, WO20071 31907, WO20071 33561 , US2007270440,

WO20071 351 11, WO20071 37955, US2007281 923, WO20071 37968,
WO20071 38431 , WO20071 461 22, WO2008005338, WO200801201 0,
WO200801 5 125, WO2008045371 , EP1 757594, WO20080681 73, WO20080681 74,
US200801 7 1753, WO2008072703, WO2008072724, US20081 88484, US20081 88486,
5 US20081 88487, WO20081 09333, WO20081 09336, WO20081 26886,
WO20081 541 26, WO20081 5 1957, US200831 8952, WO2009003003,
WO200901 3 195, WO20090361 32, WO2009039431 , WO200904531 3,
WO2009058300, WO2009063953, WO2009067401 , WO2009067405,
WO2009067406, US20091 63464, WO20091 001 20, WO20091 05206,
10 WO20091 2 18 12, WO20091 26782, WO201 001 1653, WO201 001 1657 beschrieben
sind);

Histamin H1 / Histamin H3 Modulatoren, wie z. B. Betahistin bzw. seinem
Dihydrochlorid;

15

Modulatoren des Histamin H3 Transporters oder der Histamin H3 / Serotonin
Transporter wie sie z.B. in WO200800281 6, WO200800281 7, WO2008002818,
WO2008002820 beschrieben sind;

20

Modulatoren des vesikulären Monoamintransporters 2 (vesicular monoamine
transporter 2 (VMAT2)) wie sie z.B. in WO20091 26305 beschrieben sind;

Histamin H4 Modulatoren wie sie z.B. in WO20071 17399, US20091 5661 3 beschrieben
sind;

25

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) oder solche CRF1 -Antagonisten, wie sie in
WO20071 051 13, WO20071 33756, WO2008036541 , WO2008036579,
WO2008083070, WO201 001 5628, WO201 001 5655 beschrieben sind);

30

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

Urocortin-Agonisten;

Modulatoren des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethylphenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1 H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie in JP20061 11553, WO2002038543, WO2002038544, WO2007048840-843, WO200801 5558, EP1 9471 03, WO20081321 62 beschrieben sind;

MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

10

MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845, A-761 , A-665798, A-798, ATC-01 75, T-226296, T-71 (AMG-071 , AMG-076), GW-856464, NGD-4715, ATC-0453, ATC-0759, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2005085200, WO200501 9240, WO200401 1438, WO200401 2648, WO200301 5769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO20040921 81, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO200601 0446, WO2006038680, WO2006044293, WO20060441 74, JP20061 76443, WO200601 8280, WO200601 8279, WO20061 18320, WO20061 30075, WO200701 8248, WO200701 2661 , WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091 649, WO200709241 6; WO2007093363-366, WO20071 14902, WO20071 1491 6, WO2007141 200, WO200714221 7, US2007299062, WO20071 46758, WO20071 46759, WO2008001 160, WO200801 681 1, WO2008020799, WO2008022979, WO2008038692, WO2008041 090, WO2008044632, WO2008047544, WO2008061 109, WO2008065021 , WO2008068265, WO2008071 646, WO2008076562, JP2008088120, WO2008086404, WO2008086409, US20082691 10, WO20081 40239, WO2009021 740, US200901 1994, US2009082359, WO2009041 567, WO2009076387, WO2009089482, WO20091 03478, WO20091 19726, WO20091 20655, WO20091 231 94, WO20091 37270, WO20091 46365, WO20091 541 32 beschrieben sind);

15
20
25
30

CCK-A (CCK-1) Agonisten/Modulatoren (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-yl]carbonyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/1 5525) oder SR-146131 (WO 02441 50) oder SSR-1 251 80) oder solchen, wie sie in WO20051 16034, WO20071 20655, 5 WO20071 20688, WO200712071 8, WO2008091 631 beschrieben sind;

Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine) oder solchen wie sie in WO20071 48341, WO20080341 42, WO2008081477, WO20081 20761, 10 WO2008141 081, WO2008141 082, WO20081451 35, WO20081 50848, WO2009043834, WO2009077858 beschrieben sind;

gemischte Serotonin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Bupropion) oder solche wie sie in WO2008063673 beschrieben sind oder feste Kombinationen von 15 Bupropion mit Naltrexon oder Bupropion mit Zonisamid;

gemischte Wiederaufnahmehemmer wie z.B. DOV-21 947 oder solche wie sie in WO2009016214, WO200901 621 5, WO2009077584, WO2009098208, WO2009098209, WO20091 06769, WO20091 0951 7, WO20091 0951 8, 20 WO20091 0951 9, WO20091 09608, WO20091 45357, WO20091 49258 beschrieben sind;

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

5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/091 11); 25

gemischte Dopamin/Norepinephrin/Acetylcholin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Tesofensine) oder solchen wie sie z.B. in WO20060851 18, WO20081 50480 30 beschrieben sind;

Dopaminantagonisten wie sie z.B. in WO2008079838, WO2008079839, WO2008079847, WO2008079848 beschreiben sind;

5 Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren wie sie z.B. in US2008076724, WO200906231 8 beschrieben sind;

5-HT1A Rezeptor Modulatoren wie sie z.B. in WO2009006227, WO20091 37679, WO20091 37732 beschrieben sind;

10 5-HT2A Rezeptor Antagonisten wie sie z.B. in WO20071 38343 beschrieben sind;

5-HT2C Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO20007701 0, WO200077001 -02, WO200501 9180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006004937, 15 US2006025601 , WO2006028961 , WO2006077025, WO20061 0351 1, WO20070281 32, WO2007084622, US2007249709; WO20071 32841 , WO200714021 3, WO2008007661 , WO2008007664, WO20080091 25, WO2008010073, WO20081 08445, WO2009063991 , WO2009063992, WO2009063993, WO2009079765 beschrieben sind);

20

5-HT6 Rezeptor Modulatoren, wie z.B. E-6837, BVT-7431 6, PF-3246799 oder PRX-07034 oder solche wie sie z.B. in WO2005058858, WO2007054257, WO20071 07373, WO20071 08569, WO20071 08742-744, WO2008003703, WO2008027073, WO200803481 5, WO2008054288, EP1 947085, WO2008084491 , WO2008084492, 25 WO2008092665, WO2008092666, WO20081 01247, WO20081 10598, WO20081 16831 , WO20081 16833, WO20081 17169, WO20081 3601 7, WO200814781 2, EP2036888, WO200901 301 0, WO2009034581 , WO2009053997, WO2009056632, WO20090731 18, WO20091 1551 5, WO20091 35925, WO20091 35927, WO201 0000456, WO201 001 2806, EP21 45887 beschrieben sind;

30

Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR Agonisten), wie sie z.B. in WO20071 31005, WO2008052709 beschrieben sind;

Agonisten des Estrogenrezeptors alpha (ERR / ERR1 Agonisten), wie sie z.B. in WO20081 09727 beschrieben sind;

- 5 Agonisten des Estrogenrezeptors beta (ERR β Agonisten), wie sie z.B. in WO2009055734, WO20091 00335, WO20091 27686 beschrieben sind;

- Sigma-1 Rezeptorantagonisten, wie sie z.B. in WO2007098953, WO2007098961 , WO200801 5266, WO2008055932, WO2008055933, WO2009071 657 beschrieben sind;
- 10

Muscarin 3 Rezeptor (M3R) Antagonisten, wie sie z.B. in WO20071 10782, WO2008041 184 beschrieben sind;

- 15 Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten), wie sie z.B. in WO2008051 404, WO2008051405, WO2008051406, WO200807331 1 beschrieben sind;

Galanin-Rezeptor Antagonisten;

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

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

25

Growth Hormone Secretagogue Receptor Antagonisten (Ghrelin Antagonisten) wie z. B. A-778193 oder solchen, wie sie in WO2005030734, WO20071 27457, WO2008008286, WO2009056707 beschrieben sind;

- 30 Growth Hormone Secretagogue Receptor Modulatoren (Ghrelin-Modulatoren) wie z.B. JMV-2959, JMV-3002, JMV-2810, JMV-2951 oder solchen, wie sie in WO200601 2577 (z.B. YIL-781 oder YIL-870), WO2007079239, WO2008092681 , WO20081 45749,

WO20081 48853, WO20081 48854, WO20081 48856, WO2009047558,
WO2009071 283, WO20091 15503 beschrieben sind;

TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);

5

entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren (wie z.B. in WO20091 28583
beschrieben);

10

chemische Entkoppler (z.B. WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025,
WO2008059026);

Leptinrezeptoragonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C ;
Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach
to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

15

Leptinrezeptormodulatoren wie sie z.B. in WO200901 9427, WO2009071 658,
WO2009071 668, WO2009071 677, WO2009071 678, WO20091 4721 1,
WO200914721 6, WO200914721 9, WO20091 47221 beschrieben sind;

20

DA-Agonisten (Bromocriptin, Bromocriptin Mesylat, Doprexin) oder solche wie sie in
US20091 43390 beschrieben sind;

Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569, WO20081071 84, WO2009049428,
WO20091 25819);

25

Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-41 13
oder wie z. B. in US2004/0224997, WO200409461 8, WO200058491 , WO2005044250,
WO2005072740, JP2005206492, WO200501 3907, WO2006004200, WO200601 9020,
WO20060641 89, WO2006082952, WO20061 201 25, WO20061 1391 9,
30 WO20061 3431 7, WO200701 6538, WO20070601 40, JP20071 3 1584, WO2007071 966,
WO20071 26957, WO20071 371 03, WO20071 371 07, WO20071 38304,
WO20071 3831 1, WO20071 4 1502, WO20071 4 15 17, WO20071 4 1538,

WO20071 41545, WO20071 44571 , WO200801 1130, WO200801 1131 ,
WO2008039007, WO2008048991 , WO2008067257, WO2008099221 ,
WO20081 2931 9, WO2008141 976, WO20081 48840, WO20081 48849,
WO20081 48851 , WO20081 48868, WO200901 1285, WO200901 6462,
5 WO2009024821 , US2009076275, WO200904041 0, WO2009071 483,
WO2009081 195, WO20091 19534, WO20091 26624, WO20091 26861 ,
WO201 0007046, WO201 001 7040 beschrieben;

Inhibitoren der Monoacylglycerolacyltransferase (2-Acylglycerol-O-Acyltransferase;
10 MGAT) wie sie z.B. in WO2008038768 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in
WO2004005277, WO20080061 13 beschrieben;

15 Inhibitoren der Stearoyl-CoA delta9 Desaturase (SCD1) wie sie z.B. in
WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868,
WO20070501 124, WO2007056846, WO2007071023, WO20071 30075,
WO20071 34457, WO20071 36746, WO20071 43597, WO20071 43823,
WO20071 43824, WO2008003753, WO200801 7161, WO2008024390,
20 WO2008029266, WO200803671 5, WO2008043087, WO2008044767,
WO2008046226, WO2008056687, WO2008062276, WO2008064474,
WO2008074824, WO2008074832, WO2008074833, WO2008074834,
WO2008074835, WO2008089580, WO2008096746, WO20081 04524,
WO20081 16898, US20082491 00, WO20081 20744, WO20081 20759,
25 WO20081 23469, WO20081 27349, WO20081 28335, WO20081 351 41,
WO20081 39845, WO2008141455, US200802551 30, US2008255161 ,
WO2008141455, WO200901 0560, WO200901 621 6, WO200901 2573,
WO2009024287, JP200901 901 3, WO2009037542, WO2009056556, WO2009060053,
WO2009060054, WO2009070533, WO2009073973, WO20091 03739,
30 WO20091 17659, WO20091 17676, US2009253693, US2009253738, WO20091 24259,
WO20091 261 23, WO20091 26527, WO20091 29625, WO20091 37201 ,

WO20091501 96, WO20091 56484, WO201 0006962, WO201 0007482 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fatty-Acid-Desaturase-1 (deltaö Desaturase) wie sie z.B. in
5 WO200808931 0 beschrieben sind;

Inhibitoren der Monoglycerid-Lipase (MGL) wie sie in WO20081 45842 beschrieben sind;

10 hypoglykämische/hypertriglyceridämische Indolinverbindungen wie sie in WO2008039087, WO2009051 119 beschrieben sind;

Inhibitoren des „Adipocyte fatty acid-binding protein aP2“ wie z.B. BMS-309403 oder solchen wie sie in WO2009028248 beschrieben sind;

15 Aktivatoren der Adiponectinsekretion, wie z.B. in WO2006082978, WO2008 105533, WO20081 361 73 beschrieben;

Promotoren der Adiponectinproduktion, wie z.B. in WO2007 125946, WO200803871 2 beschrieben;

20 modifizierte Adiponectine wie z.B. in WO20081 2 1009 beschrieben;

Oxyntomodulin oder Analoga davon (wie z.B. TKS-1 225);

Oleoyl-Estron

25 oder Agonisten oder partiellen Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B: KB-21 15 (Eprotirome), QRX-431 (Sobetirome) oder DITPA oder solche, wie in WO20058279, WO2001 72692, WO2001 94293, WO200308491 5, WO200401 8421 , WO200509231 6, WO200700341 9,
30 WO200700991 3, WO20070391 25, WO20071 10225, WO20071 10226, WO20071 28492, WO20071 32475, WO20071 34864, WO2008001 959, WO20081 0621 3, JP20091 55261 beschrieben

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors beta (TR-beta) wie z. B. MB-0781 1 oder MB-07344, oder solchen wie in WO2008062469 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Site-1 Protease (S1 P), wie z.B. PF-429242,
10 verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des "Trace-Amine-Associated-Receptor-1 " (TAAR1), wie sie z.B. in US20081 46523, WO2008092785 beschrieben sind, verabreicht.
15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor des Growth-Factor-Receptor-Bound-Protein-2 (GRB2), wie z.B. in WO2008067270 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-141 17, AGI-1 067 (Succinobucol),

Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen oder solchen, wie sie in WO20091 3591 8 beschrieben sind, verabreicht.

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

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, Repaglinide
10 und Metformin (PrandiMet (TM)), Insulin und einem Sulfonylharnstoff, Insulin und
Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Aktivator der löslichen Guanylatcyclase (soluble guanylate cyclase (sGC))
verabreicht wie sie z.B. in WO2009032249 beschrieben sind.

15 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Inhibitor der Carboanhydrase Typ 2 (Carbonic anhydrase type 2), wie z.B.
solchen, wie in WO2007065948, WO2009050252 beschrieben, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
20 mit Topiramate oder einem Derivat davon, wie es in WO2008027557, US2009304789
beschrieben ist, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einer festen Kombination von Topiramate mit Phentermin (Qnexa™) verabreicht.
25

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-3771 31, verabreicht, welche die Produktion
des Glukokortikoidrezeptors inhibiert.

30 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination
mit einem Aldosteronsynthaseinhibitor und einem Antagonisten des

Glucocorticoidrezeptors, einem Cortisolsyntheseinhibitor und/oder einem Antagonisten des Corticotropin-freisetzenden Faktors (corticotropin releasing factor), wie z.B. in EP1 886695, WO20081 19744 beschrieben, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des RUP3 Rezeptors, wie z. B. in WO2007035355, WO2008005576 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
Tau-Protein-Kinase-1 -Inhibitor (TPK1 Inhibitor), wie z. B. in WO20071 19463,
15 WO20090351 59, WO20090351 62 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem
„c-Jun N-terminal kinase" Inhibitor (JNK-Inhibitor), wie z. B. BI-78D3 oder solchen wie
in WO20071 25405, WO2008028860, WO20081 18626 beschrieben, verabreicht.

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
25 Inhibitoren der neutralen Endopeptidase (NEP Inhibitoren), wie z.B. in
WO20091 38122, WO20091 35526 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Modulatoren des Glukokortikoidrezeptors (GR), wie z.B. KB-3305 oder solchen
30 Verbindungen wie sie z. B. in WO2005090336, WO2006071 609, WO20061 35826,
WO20071 05766, WO20081 20661, WO2009040288, WO2009058944,
WO20091 08525, WO20091 11214 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des alpha 7-nikotinischen Acetylcholinrezeptors, wie sie z.B. in WO200901 8551 , WO2009071 5 19, WO2009071 576, WO2009071 577 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

10

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Enzyms SIRT1 und/oder SIRT3 (einer NAD⁺-abhängigen Proteindeacetylase); dieser Wirkstoff kann z.B. Resveratrol in geeigneten Formulierungen sein, oder solche Verbindungen wie sie in WO200701 941 6 (z.B. SRT-1 720), WO2008073451 , WO20081 56866,

- 15 WO20081 56869, WO2009026701 , WO200904901 8, WO2009058348, WO2009061 453, WO20091 34973, WO20091 46358, WO201 0003048 genannt sind.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff DM-71 (N-Acetyl-L-Cystein mit Bethanechol).

20

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit anti-hypercholesterolemisch wirkenden Verbindungen, wie sie z.B. in WO2004000803, WO2006000804, WO2004000805, WO2004087655, WO20051 13496, WO2007059871 , WO20071 07587, WO20071 11994, WO2008052658,

- 25 WO20081 06600, WO20081 13796, US2008280836, WO20091 13952, US200931 2302 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren des SREBP (sterol regulatory element-binding protein), wie z.B.

- 30 Fatostatin oder solchen wie sie z.B. in WO2008097835 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem cyclischen Peptidagonisten des VPAC2 Rezeptors, wie sie z.B. in WO2007101 146, WO20071 33828 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des Endothelinrezeptors, wie sie z.B. in WO20071 12069 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit AKP-020 (Bis(ethylmaltolato)oxovanadium-IV) verabreicht.

10

Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit gewebe-selektiven Androgenrezeptor Modulatoren („tissue-selective androgen receptor modulators“; SARM), wie sie z.B. in WO2007099200, WO20071 37874 beschrieben sind, verabreicht.

15

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem AGE (advanced glycation endproduct) Inhibitor, wie sie z.B. in JP2008024673 beschrieben sind, verabreicht.

20

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

25

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Metreleptin (rekombinantes Methionyl-Leptin) kombiniert mit Pramlintide.

30

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff das Tetrapeptid ISF-402.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexampheta min oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin oder solche
5 Derivate wie sie in WO2008034142 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Geniposidinsäure
(geniposidic acid; WO20071 001 04) oder Derivate davon (JP20081 06008).

10

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des Neuropeptids FF2 wie er z.B. in WO200903801 2 beschrieben ist.

15

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein nasal verabreichter Calciumkanalblocker wie z.B. Diltiazem oder solche, wie sie in US 7,1 38,1 07 beschrieben sind.

20

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Natrium-Calcium-Ionen-Austausches wie z.B. solche, wie sie in WO2008028958, WO200808571 1 beschrieben sind.

25

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker von Calciumkanälen wie z.B. des CaV3.2 oder CaV2.2 wie sie in WO2008033431 , WO2008033447, WO2008033356, WO2008033460, WO2008033464, WO2008033465, WO2008033468, WO2008073461 beschrieben sind.

30

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator eines Calciumkanals wie z.B. solche, wie sie in WO2008073934, WO2008073936, WO20091 07660 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Calciummetabolismus wie z.B. solche, wie sie in US20091 24680 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker des „T-type calcium Channel“ wie sie z.B. in WO2008033431 , WO20081 10008, US2008280900, 5 WO2008141446, US2009270338, WO20091 46540, US2009325979, WO20091 46539 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des KCNQ- 10 Kaliumkanal-2 bzw. -3 wie z.B. solche, wie sie in US2008027049, US2008027090 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des KCNN- Kaliumkanal-1 , -2 bzw. -3 (Modulatoren des SK1 -, SK2- und/oder SK3-Kanals) wie 15 z.B. solche, wie sie in US2009036475 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor/Blocker des Kalium Kv1 .3 Ionenkanals wie z.B. solchen, wie sie in WO2008040057, WO2008040058, 20 WO2008046065, WO20090431 17 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Kaliumkanalmodulator wie z.B. solche, wie sie in WO20081 35447, WO20081 35448, WO20081 35591 , WO2009099820 beschrieben sind.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein hyperpolarisationsaktivierter und durch zyklisches Nukleotid gesteuerter Kalium-Natrium-Kanal Inhibitor („hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) 25 potassium-sodium Channel inhibitor“) wie z.B. solche, wie sie in US2009069296 beschrieben sind.

30

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Natrium-Kalium-2-Chlorid (NKCC1) Co-Transporters wie z.B. solche, wie sie in WO20091 30735 beschrieben sind.

5

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des spannungsgeleiteten Natriumkanals (voltage-gated sodium Channel inhibitor) wie z.B. solche, wie sie in WO20090491 80, WO20090491 81 beschrieben sind.

10 Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des MCP-1 Rezeptors (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)) wie z.B. solche, wie sie in WO2008014360, WO2008014381 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des
15 Somatostatinrezeptors 3 (SSTR3) wie z.B. solche, wie sie in WO200901 1836 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des
Somatostatinrezeptors 5 (SSTR5) wie z.B. solche, wie sie in WO200801 9967,
20 US2008064697, US20082491 01, WO2008000692, US2008293756, WO20081 4871 0
beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des
Somatostatinrezeptors 2 (SSTR2) wie z.B. solche, wie sie in WO2008051 272
25 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche in der Lage ist, die Menge des Retinol-bindenden Proteins 4 (RBP4) zu reduzieren, wie z.B. solche, wie sie in WO2009051 244, WO20091 45286 sind.

30

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Erythropoietin-mimetisches Peptid, welches als Erythropoietin (EPO) Rezeptoragonist agiert. Solche Moleküle sind z.B. in WO2008042800 beschrieben.

- 5 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Anorektikum/eine hypoglykämische Verbindung wie z.B. solche, wie sie in WO2008035305, WO2008035306, WO2008035686 beschrieben sind.

- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Induktor der
10 Liponsäuresynthetase wie z.B. solche, wie sie in WO2008036966, WO2008036967 beschrieben sind.

- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Stimulator der endothelialen Nitric-Oxid-Synthase (eNOS) wie z.B. solche, wie sie in WO2008058641 ,
15 WO200807441 3 beschrieben sind.

- Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des Kohlenhydrat- und/oder Lipidstoffwechsels wie z.B. solche, wie sie in WO2008059023, WO2008059024, WO2008059025, WO2008059026 beschrieben sind.

- 20 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Angiotensin II Rezeptorantagonist wie z.B. solche, wie sie in WO2008062905, WO2008067378, WO2008062905 beschrieben sind.

- 25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des Sphingosin-1 - Phosphatrezeptors (S1 P) wie z.B. solche, wie sie in WO200806431 5, WO2008074820. WO2008074821 , WO20081 35522, WO200901 9167, WO200904301 3, WO2009080663, WO2009085847, WO20091 51529, WO20091 51621 , WO20091 51626, WO20091 54737 beschrieben sind.

- 30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Mittel, welches die Magenentleerung retardiert wie z.B. 4-Hydroxyisoleucin (WO2008044770).

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Tryptophan-5-Hydroxylase-Inhibitor-1 (TPH1 Inhibitor), welcher die gastrointestinale Motilität moduliert wie z.B. in WO2009014972 beschrieben.

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Muskel-relaxierende Substanz wie sie z.B. in WO2008090200 beschrieben ist.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der
10 Monoaminoxidase B (MAO-B) wie z.B. solche, wie sie in WO2008092091 ,
WO2009066152 beschrieben sind.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der
15 Monoaminoxidase A (MAO-A) wie z.B. solche, wie sie in WO2009030968 beschrieben
sind.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Bindung
von Cholesterol und/oder Triglyceriden an das SCP-2 Protein (sterol carrier protein-2)
wie z.B. solche, wie sie in US20081 94658 beschrieben sind.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche
an die β -Untereinheit des trimeren GTP-bindenden Proteins bindet, z.B. solchen wie
sie in WO20081 26920 beschrieben sind.

25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des
Harnsäureanionenaustauschers-1 (urate-anion-exchanger-inhibitor-1), wie sie z.B. in
WO2009070740 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des ATP-
30 Transporters, wie z.B. in WO20091 08657 beschrieben.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Lisofylline, welcher Autoimmunschäden an insulinproduzierenden Zellen verhindert.

Bei einer noch anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Extrakt aus
5 Bidens pilosa mit dem Inhaltsstoff Cytopiloin wie in EP1 955701 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Glucosylceramid-Synthase wie z.B. in WO20081 50486 beschrieben.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Glycosidaseinhibitor wie z.B. in WO20091 17829, WO20091 55753 beschrieben.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhaltsstoff der Pflanze *Hoodia Gordonii* wie er in US200904281 3, EP2044852 beschrieben ist.

15

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Antidiabetikum wie z.B. D-Tagatose.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Zinkkomplex von Curcumin wie
20 er in WO2009079902 beschrieben ist.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des „cAMP response element binding protein“ (CREB) wie er in WO20091 43391 beschrieben ist.

25 Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Antagonist des Bradykinin B1 Rezeptors wie er in WO20091 24746 beschrieben ist.

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, die in
30 der Lage ist, die diabetische periphere Neuropathie (DPN) zu modulieren. Solche Modulatoren sind z.B. FK-1 706 oder SB-509 oder solche wie sie in WO1 989005304, WO20090921 29, WO201 0002956 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, die in der Lage ist, die diabetische Nephropathie zu modulieren. Solche Verbindungen sind z.B. in WO2009089545, WO20091 53261 beschrieben.

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor (z.B. ein Anti-CD38 Antikörper) von CD38 wie in US20091 96825 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des humanen
10 Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 4 (human fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4)) wie z.B. in WO2009046141 beschrieben.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff eine die Betazelle schützende Verbindung wie z.B. 14-alpha-Lipolyl-andrographolide (AL-1).

15

Bei einer noch anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff das INGAP Peptid (islet neogenesis associated protein), ein Peptid, welches die Insulinproduktion in Patienten mit Diabetes Mellitus wieder herstellt.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) wie er z.B. in US20092461 37, US2009264433, US2009264441 , US2009264471 , US2009264481 , US2009264486, WO201 001 9239 beschrieben ist.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche die Insulinfreisetzung stimuliert/moduliert, wie z.B. solche wie sie in WO20091 09258, WO20091 32739, US2009281 057, WO20091 5741 8 beschrieben sind.

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Extrakt aus *Hippophae rhamnoides*, wie er z.B. in WO20091 25071 beschrieben ist.

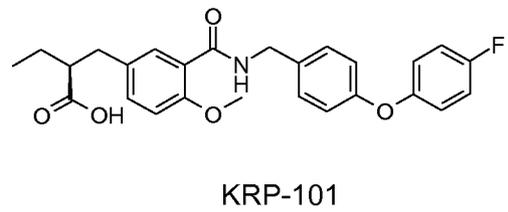
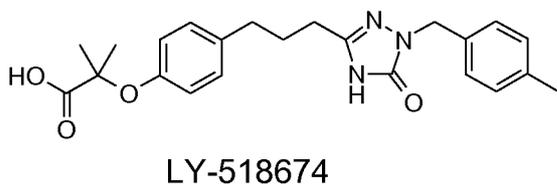
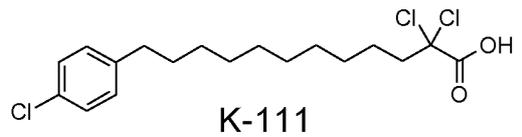
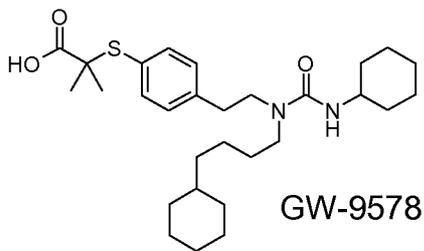
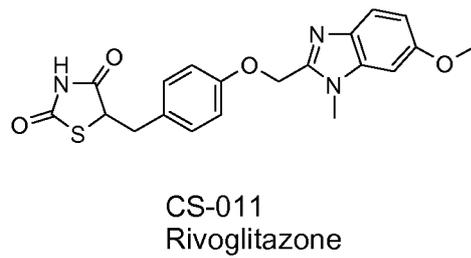
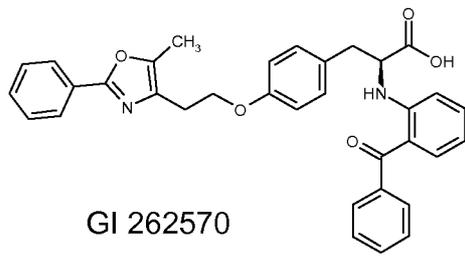
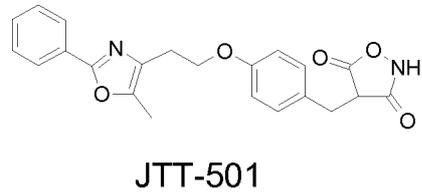
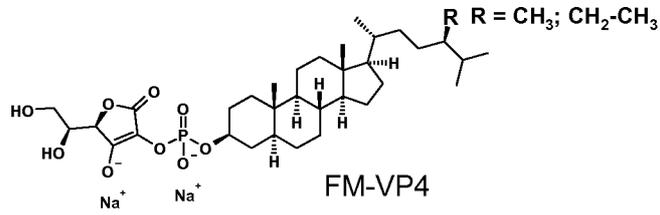
Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein aus *Huanglian* und *Ku Ding Cha*, wie er z.B. in WO20091 33458 beschrieben ist.

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein
5 Wurzelextrakt aus *Cipadessa baccifera*, wie er in US2009238900 beschrieben ist.

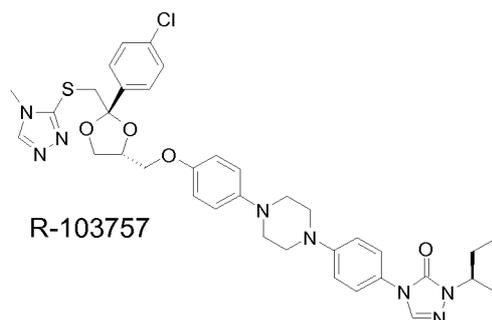
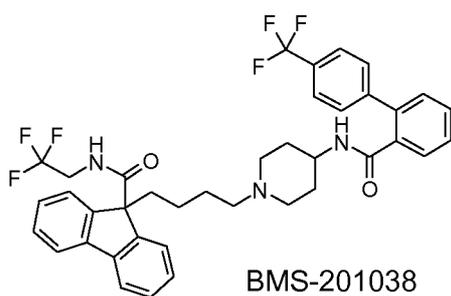
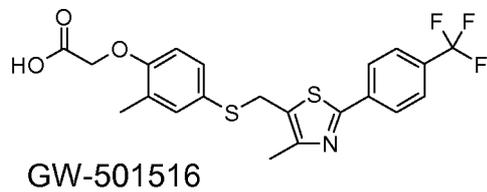
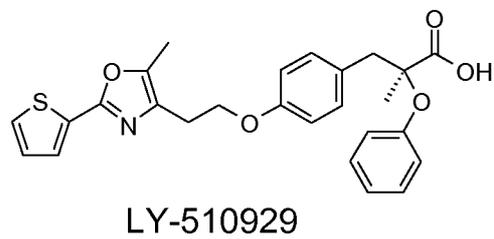
Bei einer Ausführungsform der Erfindung sind die weiteren Wirkstoffe Borapetoside A und/oder Borapetoside C, welche aus der Pflanze SDH-V, einer Species von
Tinospora crispa, isoliert werden können, wie sie z.B. in US201001 6213 beschrieben
10 sind.

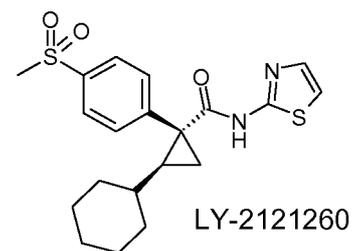
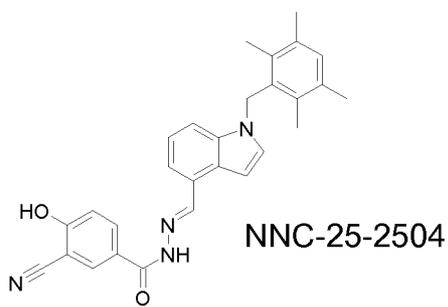
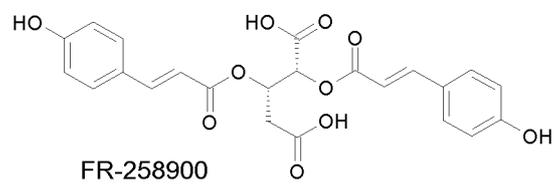
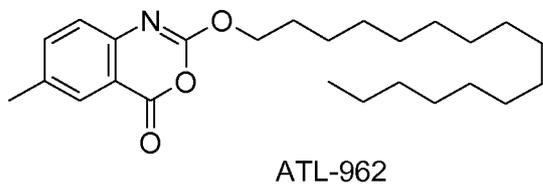
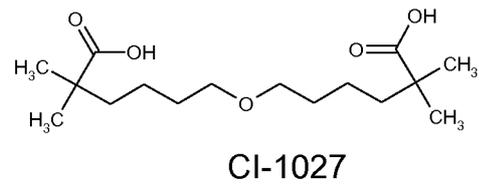
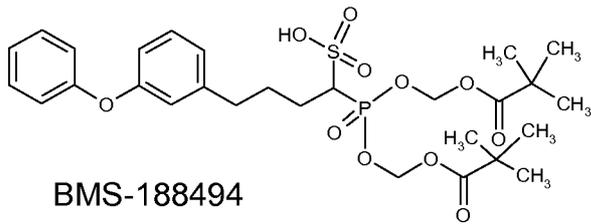
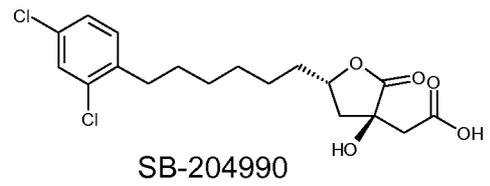
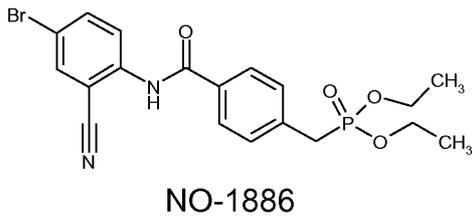
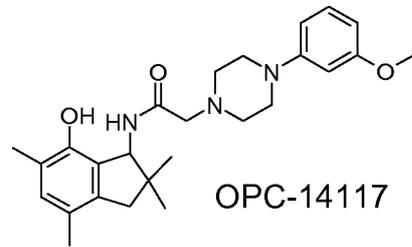
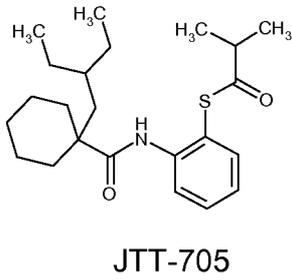
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,
15 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax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

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

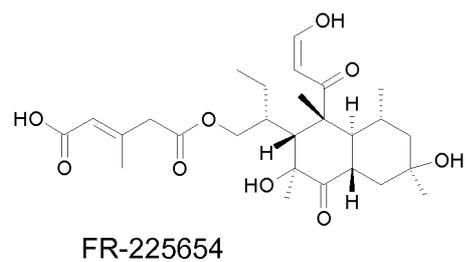
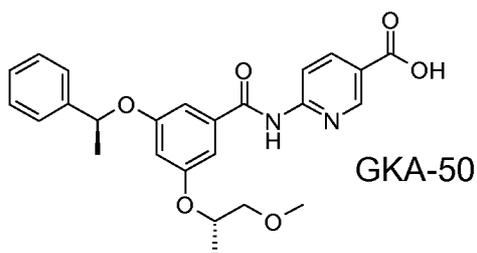


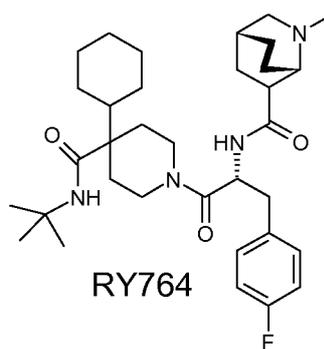
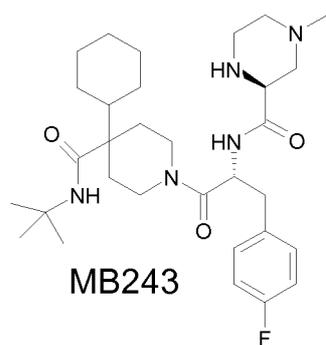
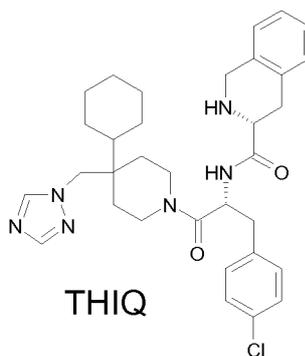
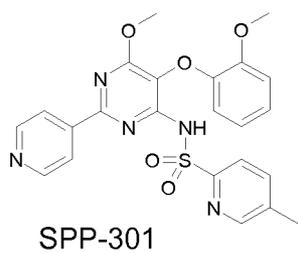
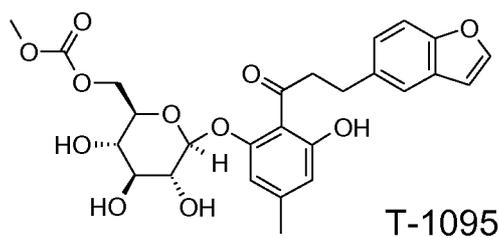
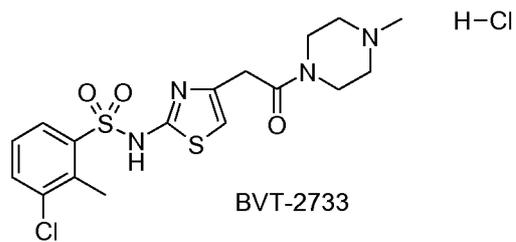
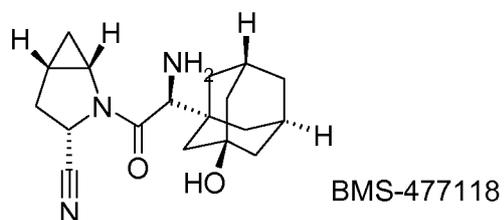
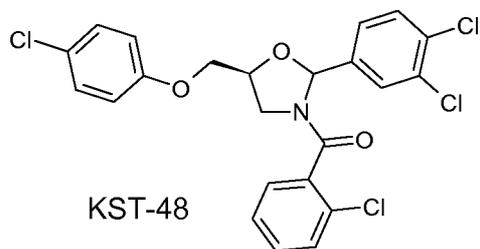
5

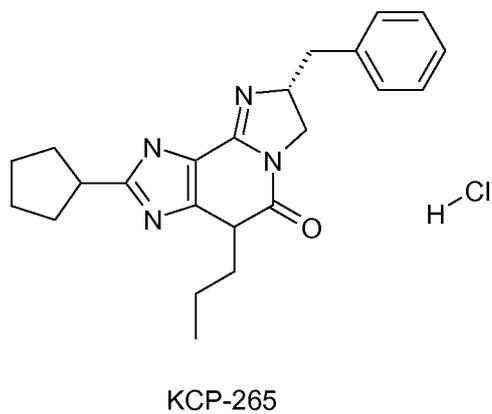
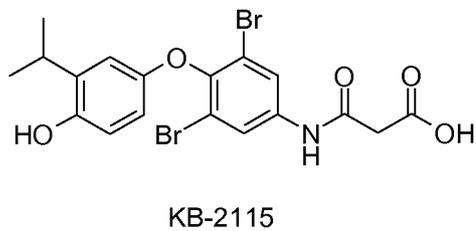
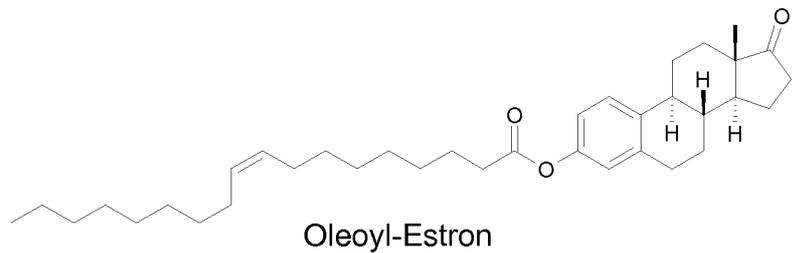




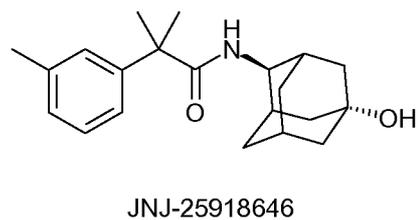
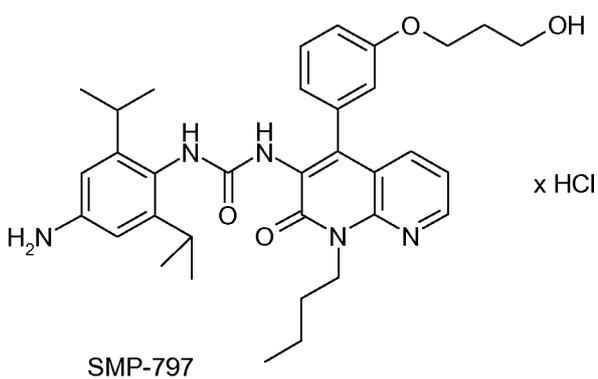
5

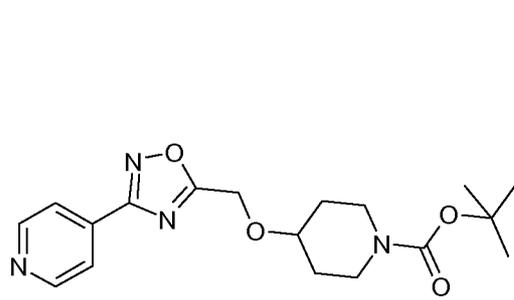




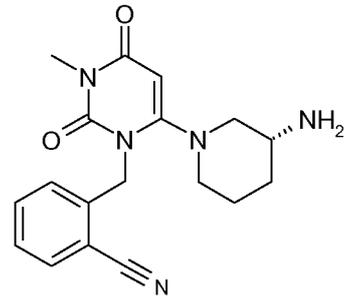


5

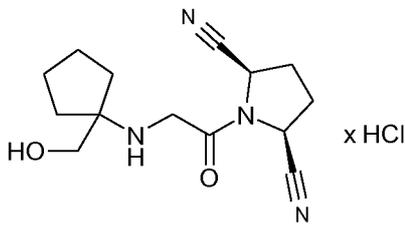




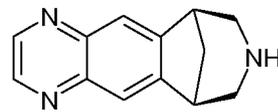
PSN-632408



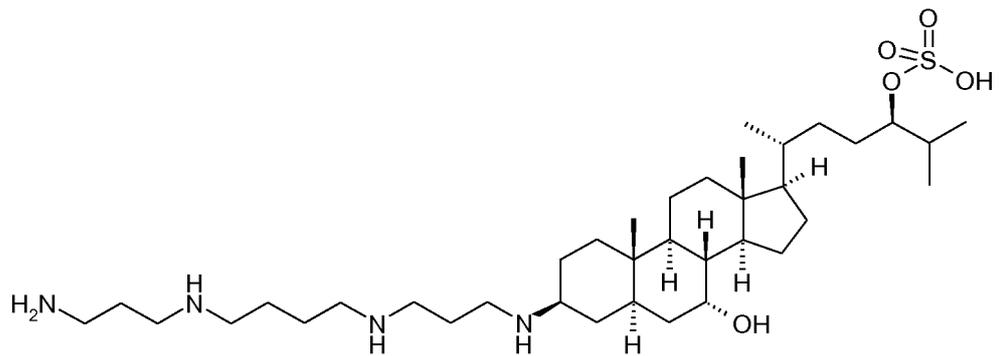
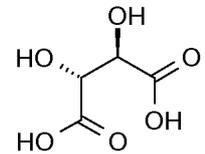
SYR-322



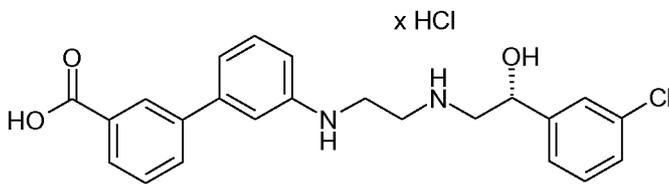
DP-893



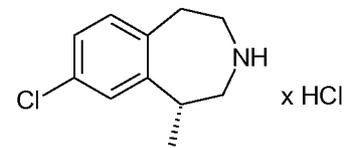
Varenicline Tartrat



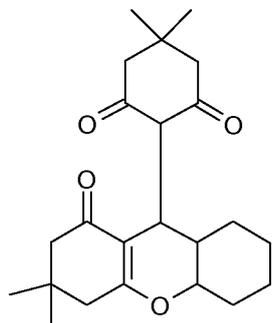
Trodusquemine



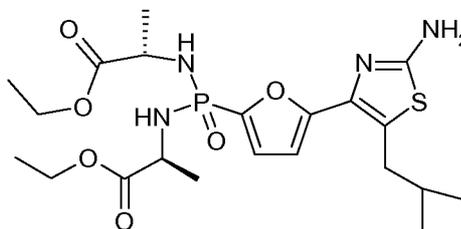
Solabegron



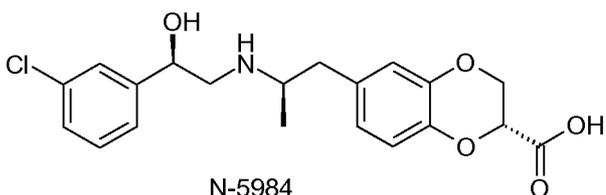
Lorcaserin Hydrochlorid



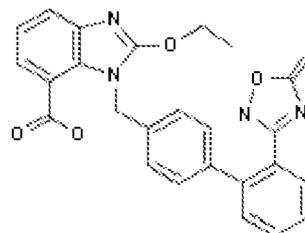
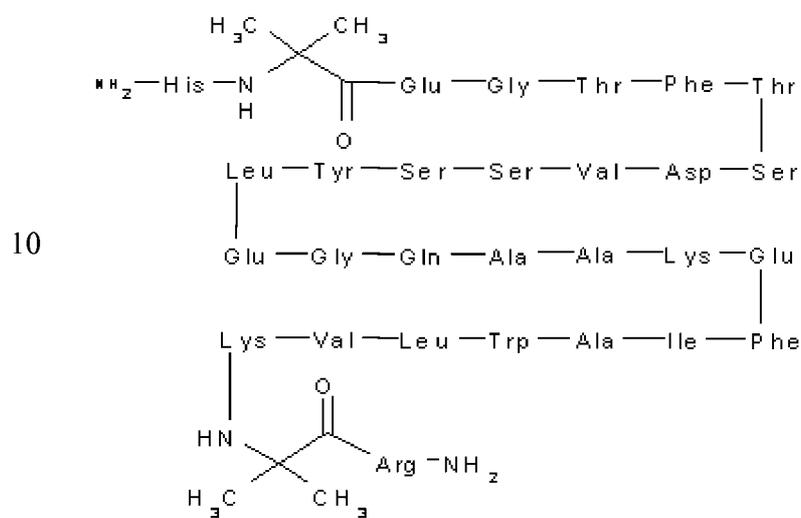
L-152804



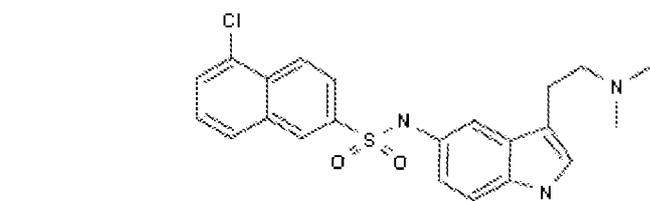
MB-06322
CS-917



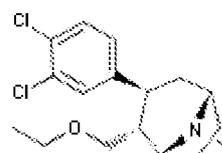
N-5984



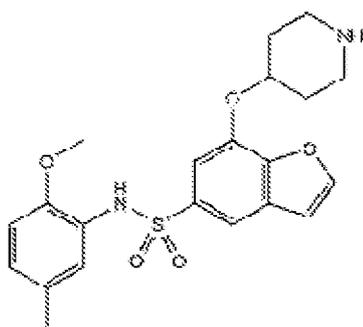
TAK-536



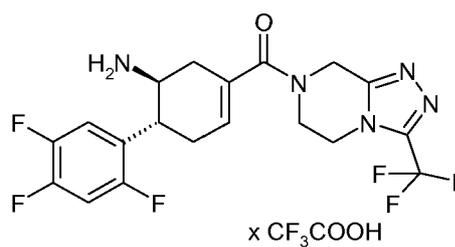
E-6837



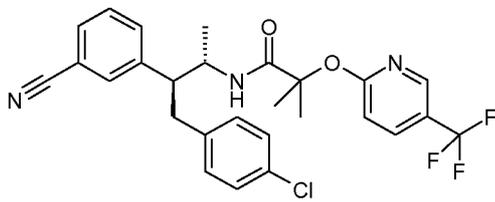
Tesofensine



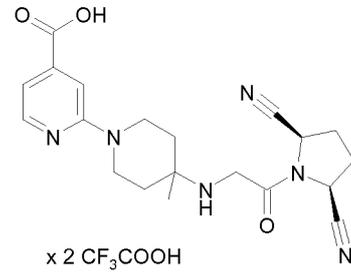
BVT-74316



ABT-341



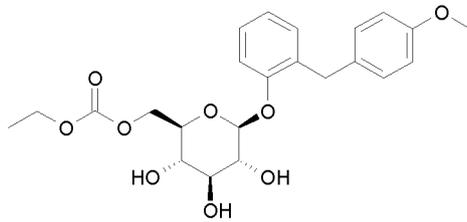
MK-0364



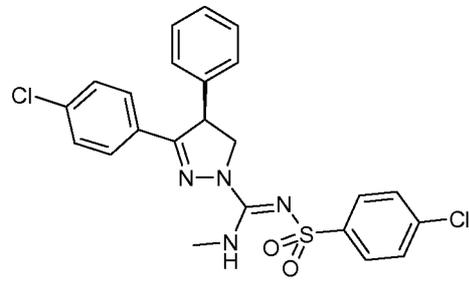
x 2 CF₃COOH

ABT-279

5

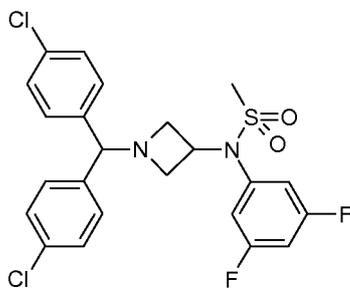


Sertiglozin

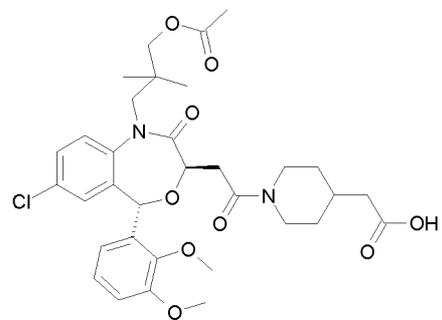


SLV-319

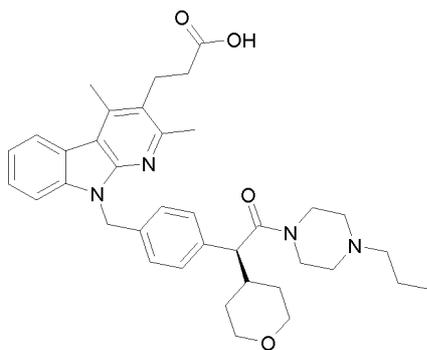
10



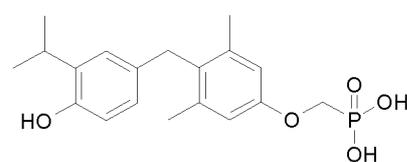
AVE 1625 (proposed INN: drinabant)



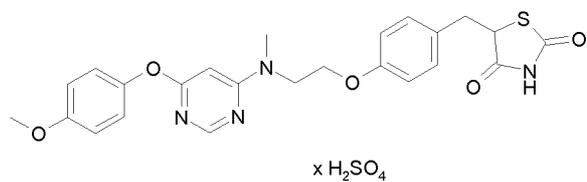
TAK-475 (Lapaquistat Acetat)



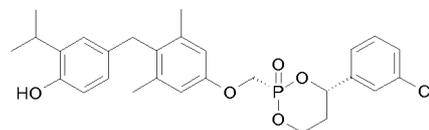
AS-1552133



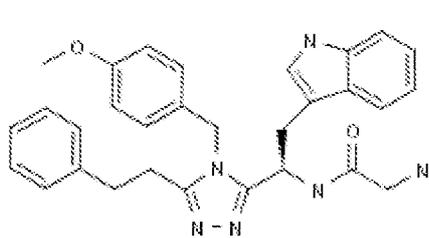
MB-07344



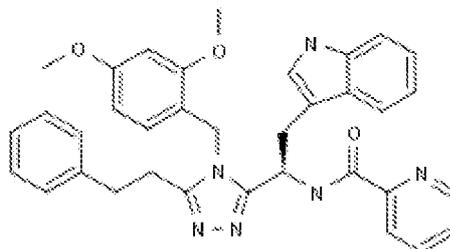
CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat)



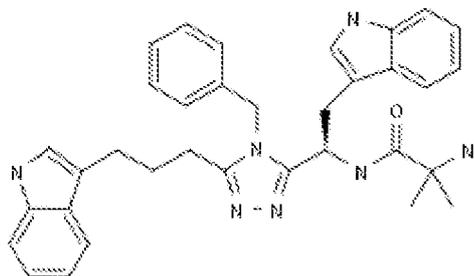
MB-07811



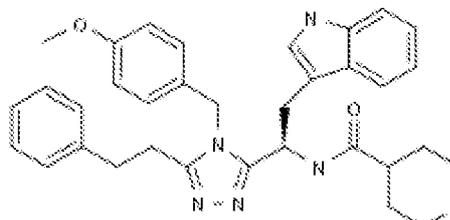
JMV-2959



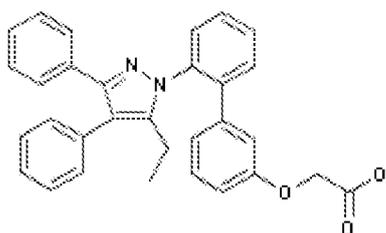
JMV-3002



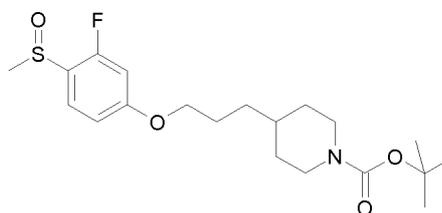
JMV-2810



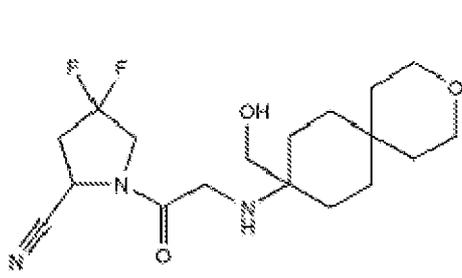
JMV-2951



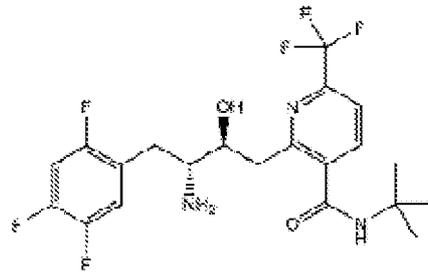
BMS-309403



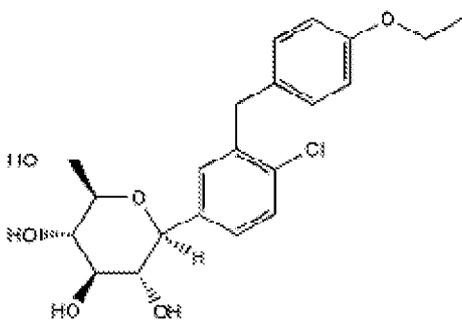
PSN-119-1



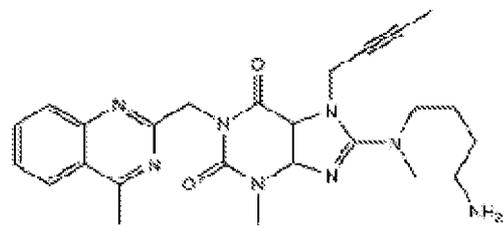
S-40755



LY-2463665

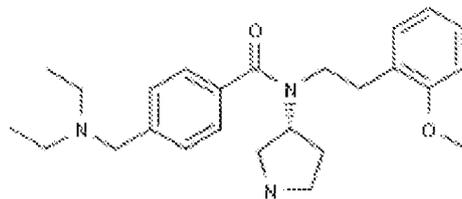


Dapagliflozin, BMS-512148

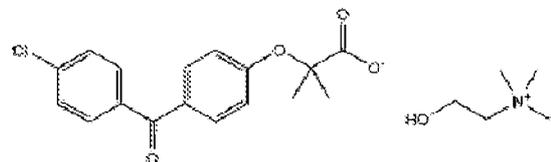


BI-1356

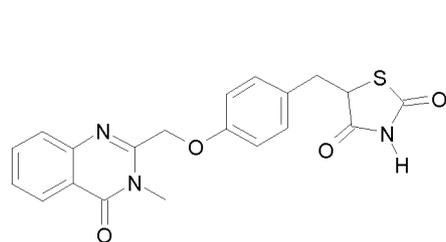
5



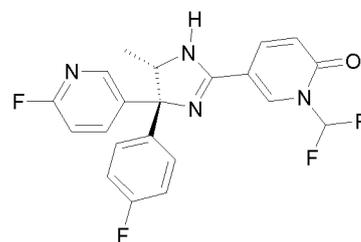
PF-429242



SLV-348

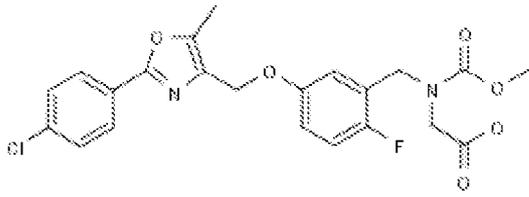


Balaglitazon

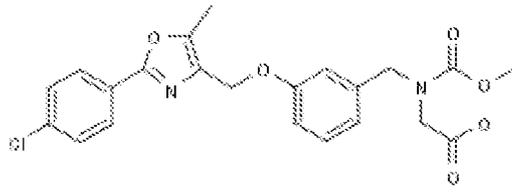


"NPY-5-BY"

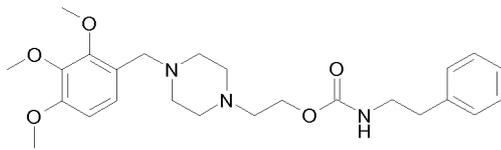
10



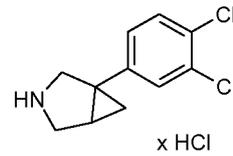
BMS-711939



BMS-687453

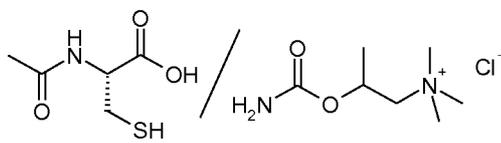


ST-3473

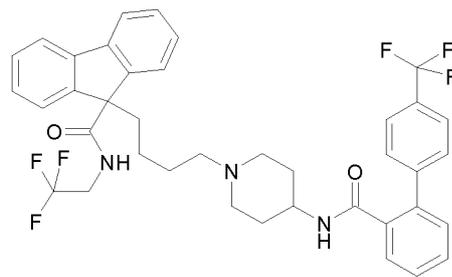


DOV-21947

5

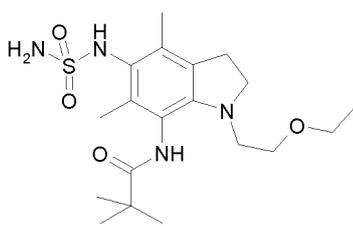


DM-71

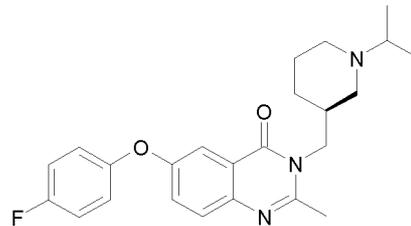


AEGR-733

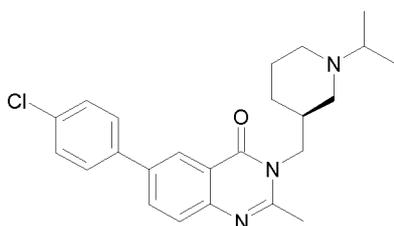
10



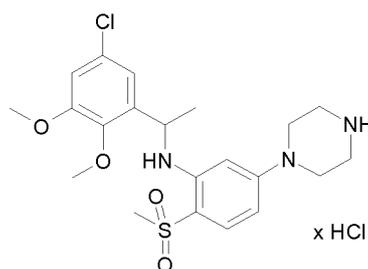
KY-382



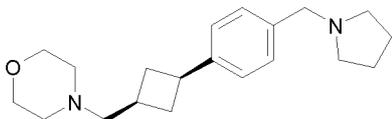
YIL-781



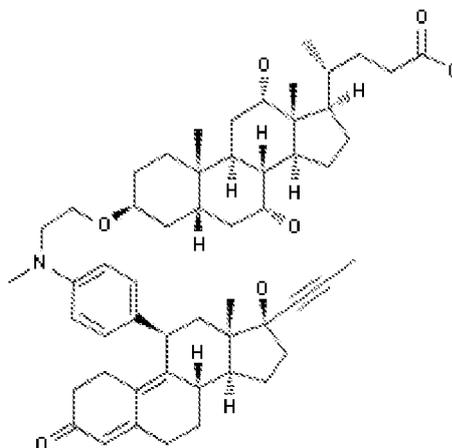
YIL-870



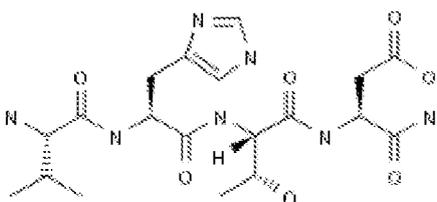
PRX-07034



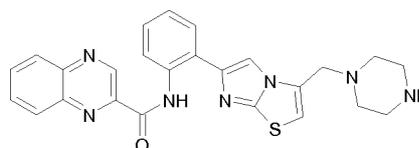
PF-00389027



KB-3305

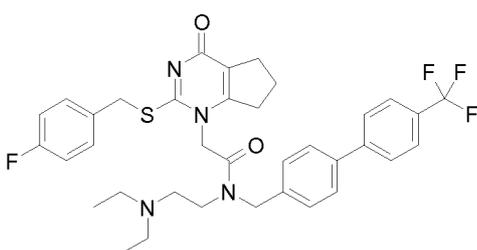


ISF-402

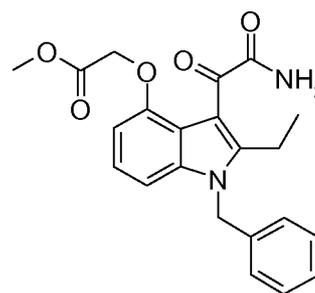


SRT-1720

5

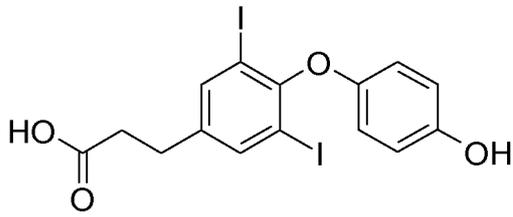


darapladib

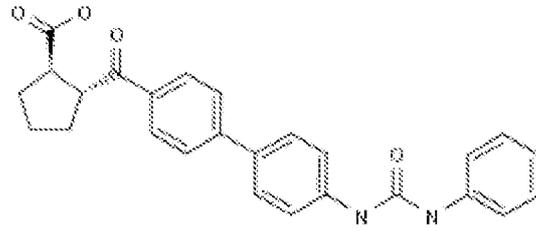


A-002

10

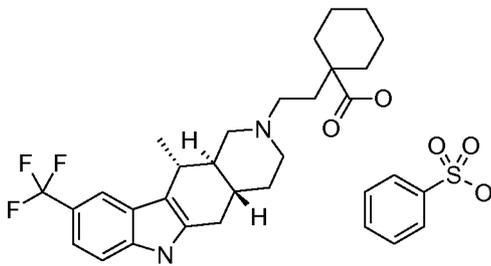


DITPA

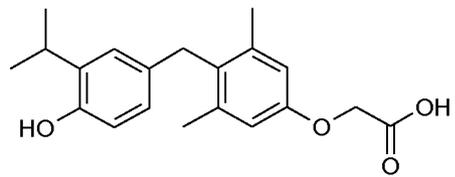


DGAT-1 Inhibitor aus WO2007137103

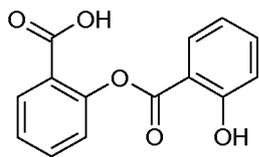
5



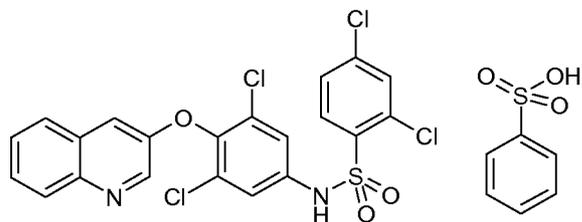
AMG-071



sobetirome

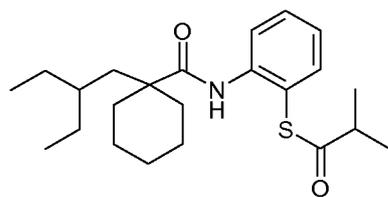


salsalate

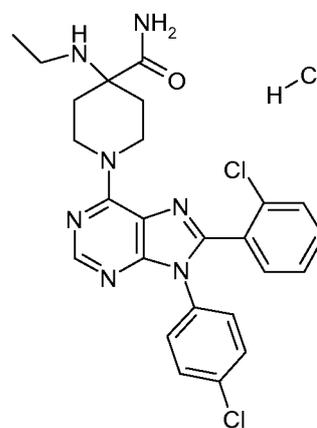


INT-131

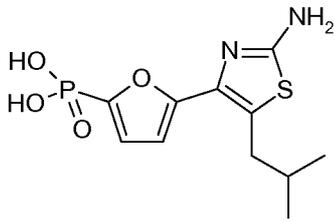
10



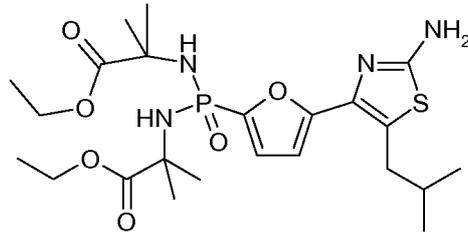
dalcetrapib



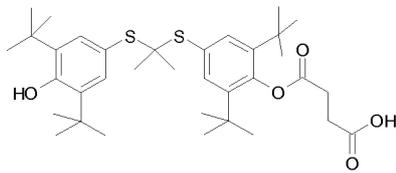
otenabant



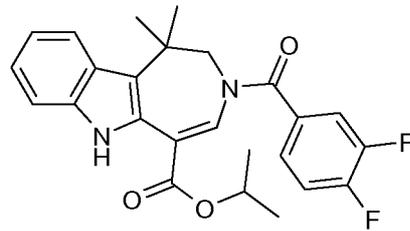
MB-07229



MB-07803

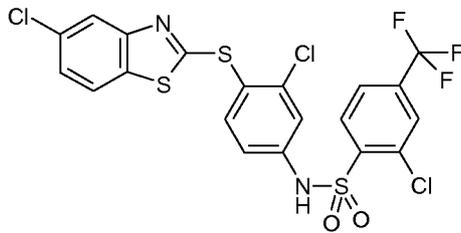


Succinobucol

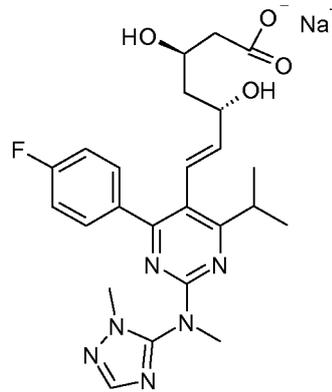


WAY-362450

5

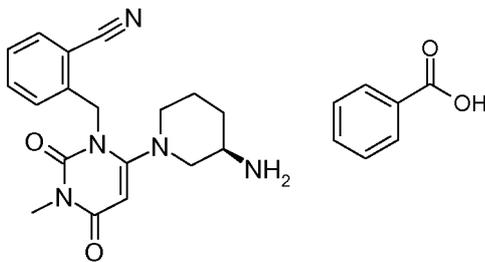


T-2384

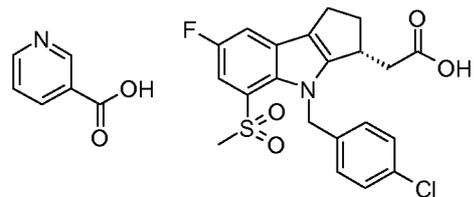


BMS-644950

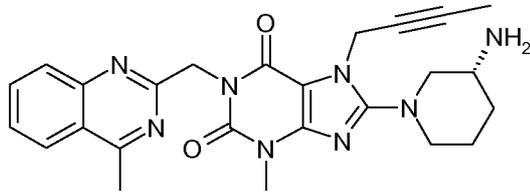
10



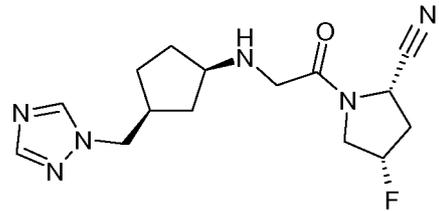
alogliptin benzoate



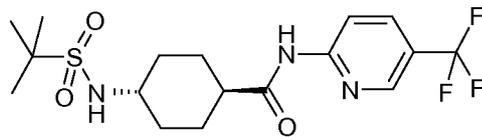
Nicotinsäure / Laropiprant



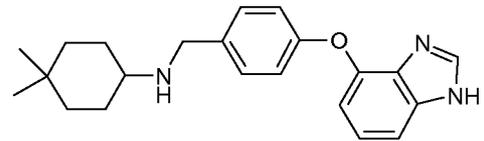
linagliptin



melogliptin

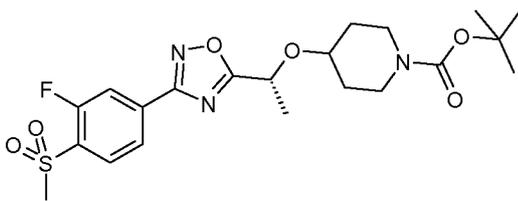


velneperit

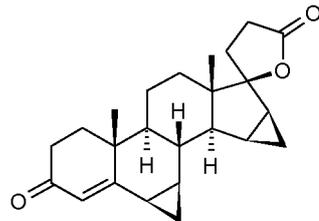


GSK-982

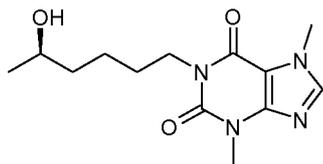
5



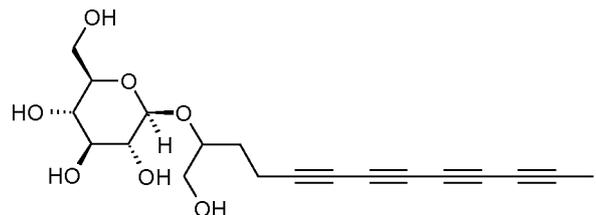
PSN-119-2



drospirenone

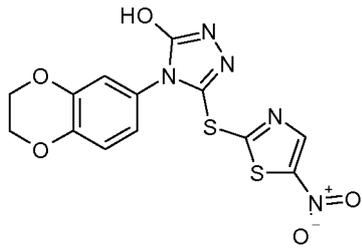


lisofylline

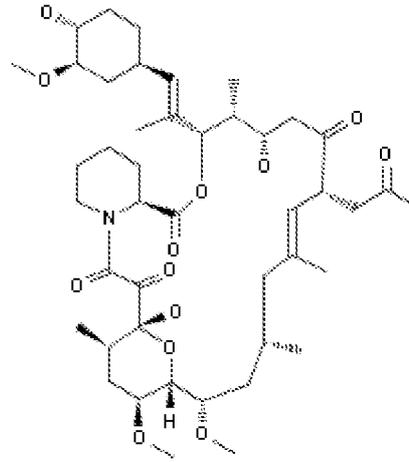


cytopiloin

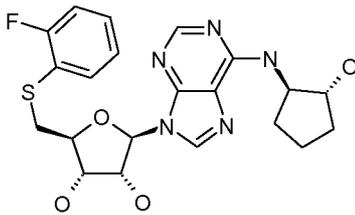
10



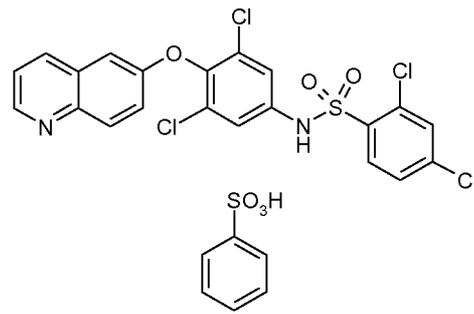
BI-78D3



FK-1706

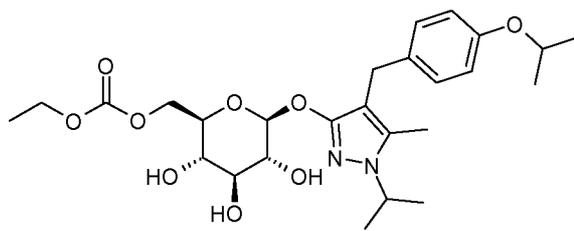


CVT-3619

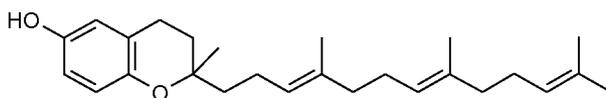


INT-131

5

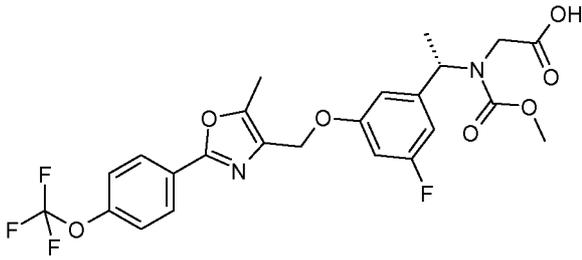


remogliflozin

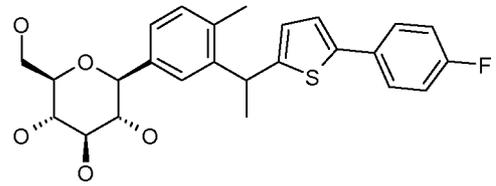


Tocotrienol

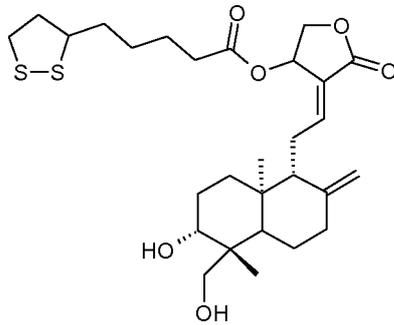
10



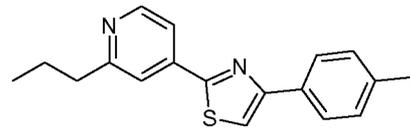
BMS-759509



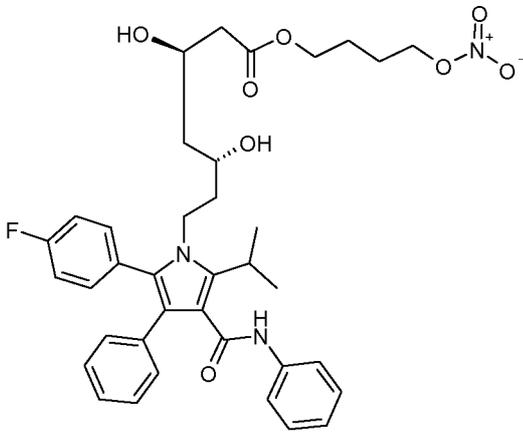
canagliflozin



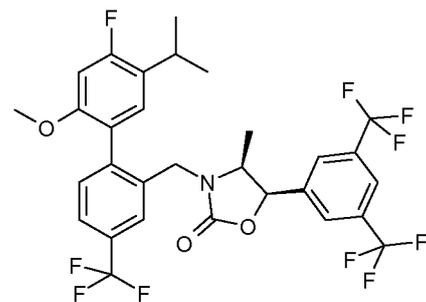
5 14-alpha-Lipoly-andrographolide (AL-1)



Fatostatín

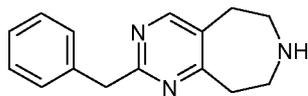


NCX-6560



anacetrapib

10



PF-3246799

Weiterhin sind folgende Wirkstoffe für Kombinationspräparate geeignet:

Alle Antiepileptika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 15 genannt sind;

alle Antihypertonika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 17 genannt sind;

alle Hypotonika, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 19 genannt sind;

5 alle Antikoagulantia, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 20 genannt sind;

alle Arteriosklerosemittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 25 genannt sind;

alle Betarezeptoren-, Calciumkanalblocker und Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 27 genannt sind;

10 alle Diuretika und Durchblutungsfördernde Mittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 36 und 37 genannt sind;

alle Entwöhnungsmittel/Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 39 genannt sind;

alle Koronarmittel und Magen-Darm-Mittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 55 und 60 genannt sind;

15 alle Migränemittel, Neuropathiepräparate und Parkinsonmittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 61, 66 und 70 genannt sind.

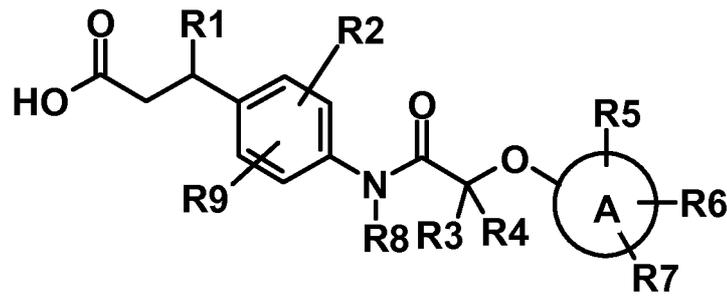
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

20 Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

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

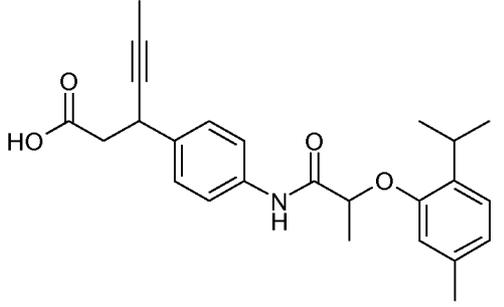
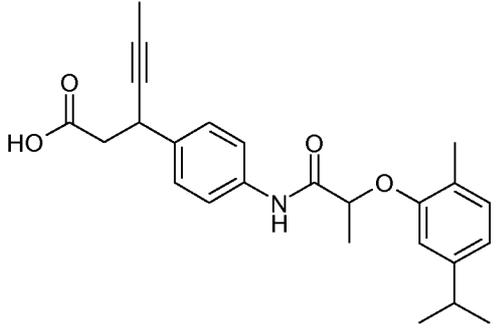
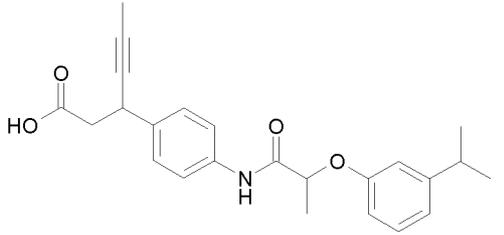
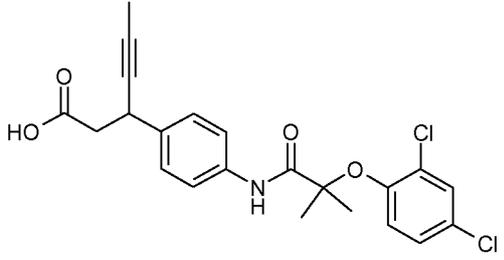
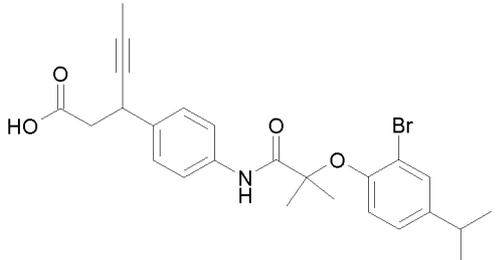
Tabelle 1:

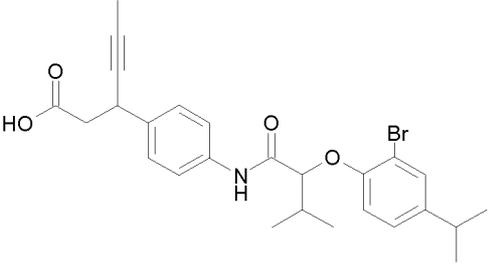
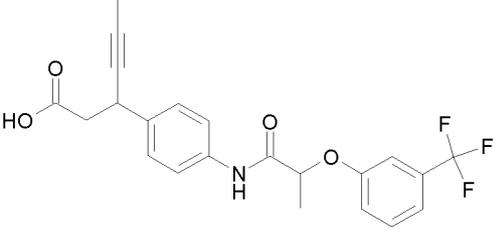
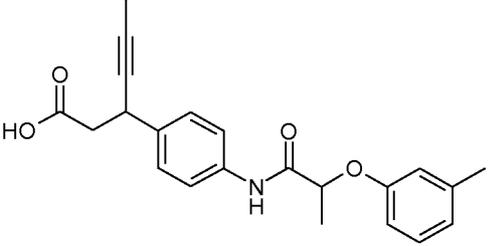
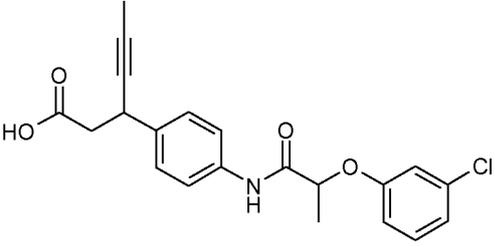
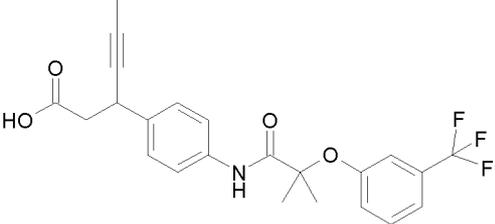
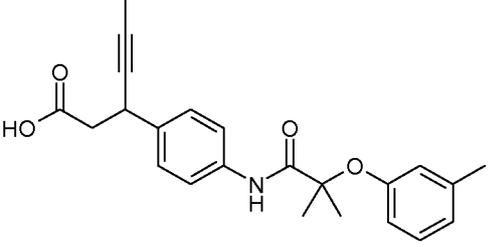
5

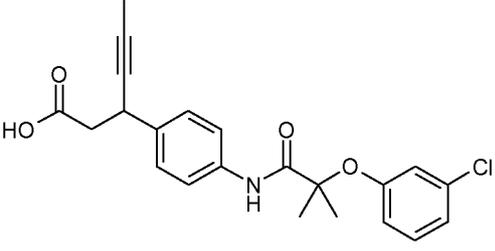
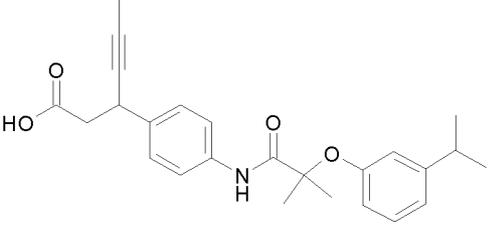
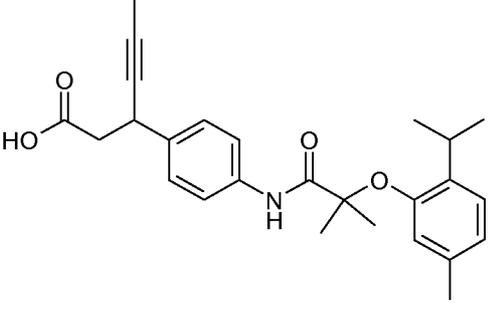
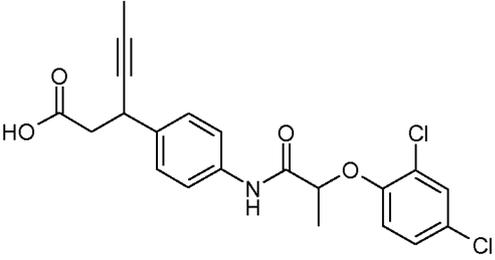
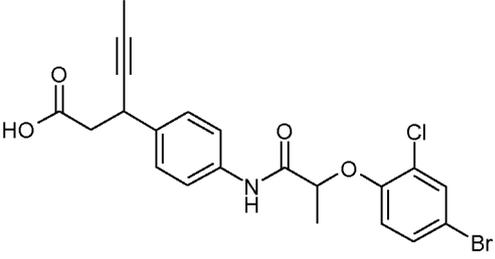
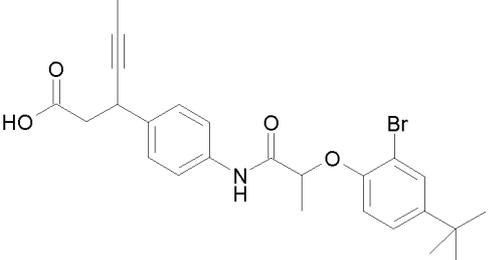


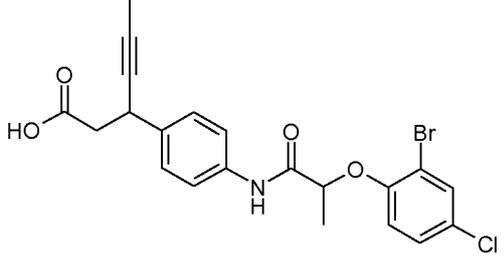
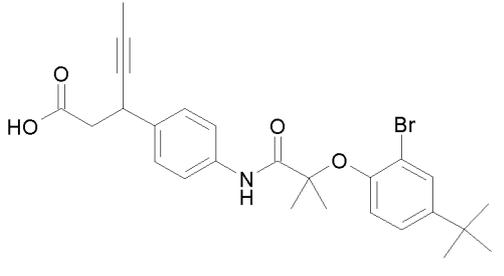
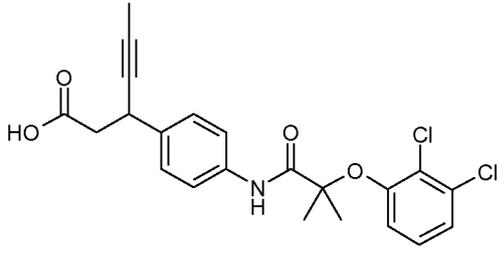
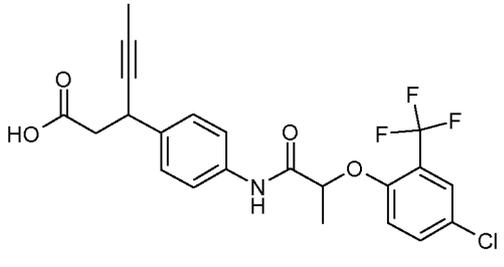
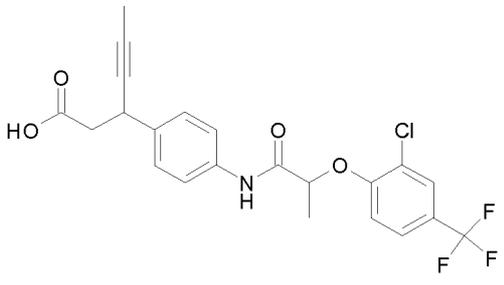
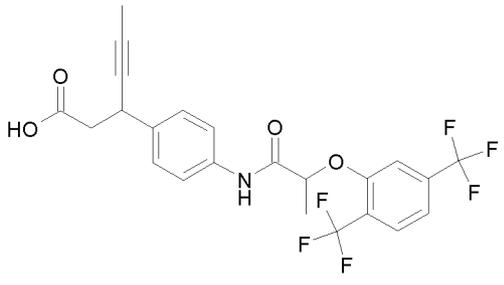
I

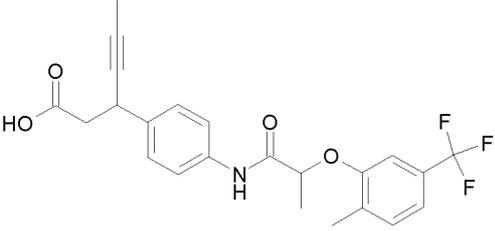
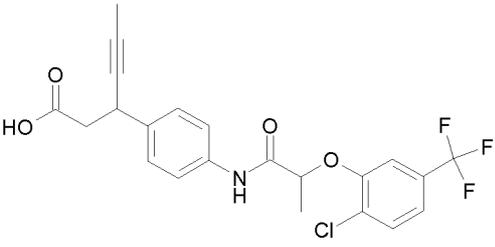
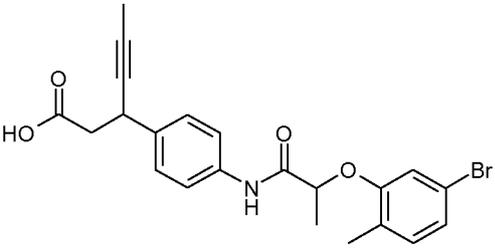
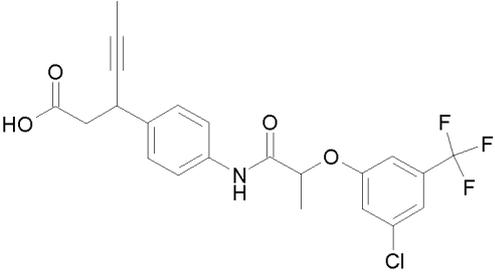
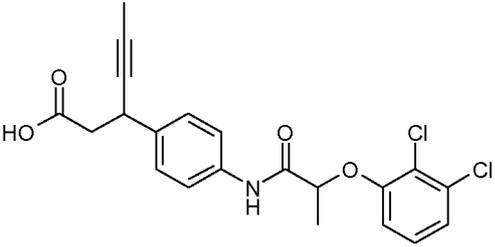
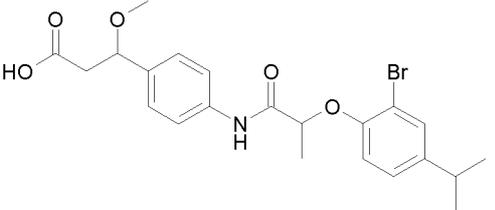
Bsp.	Struktur	Herstellungs- Verfahren
1		B
2		B
3		A

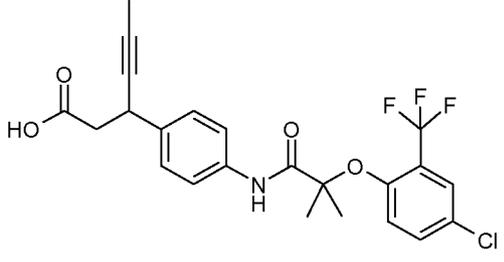
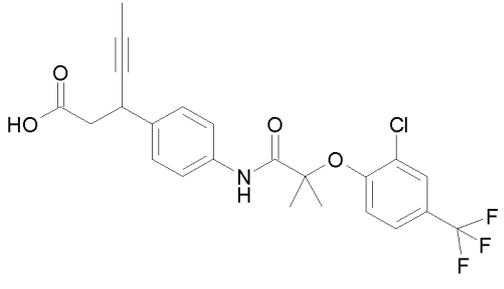
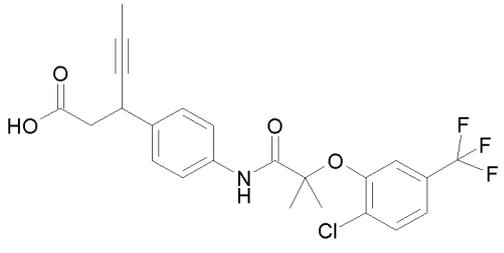
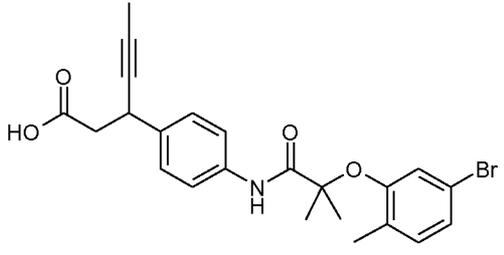
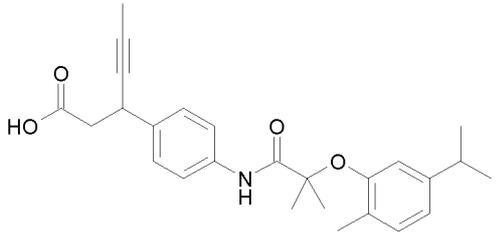
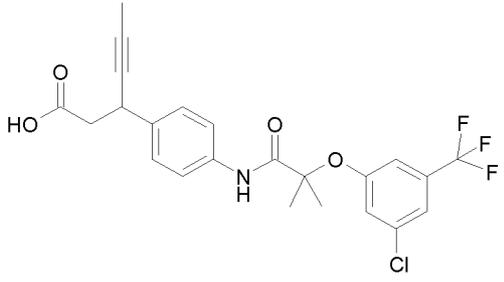
4		A
5		A
6		A
7		A
8		A

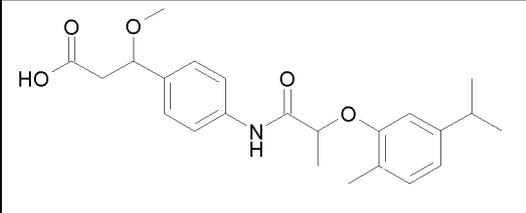
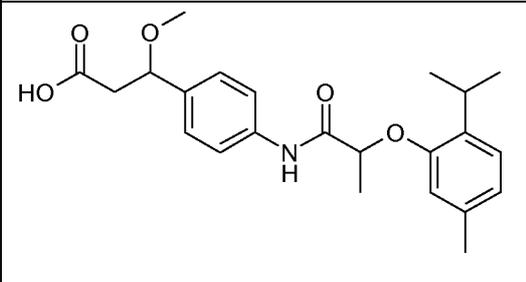
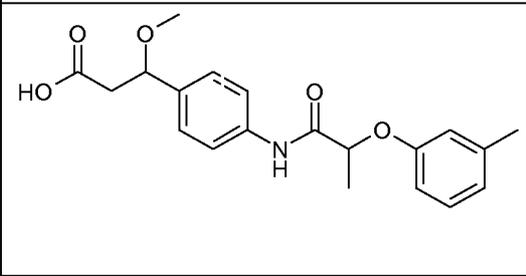
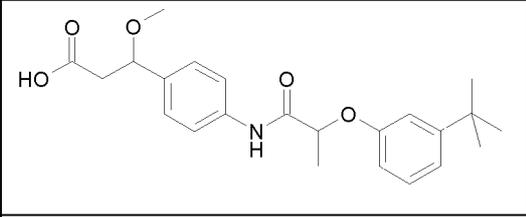
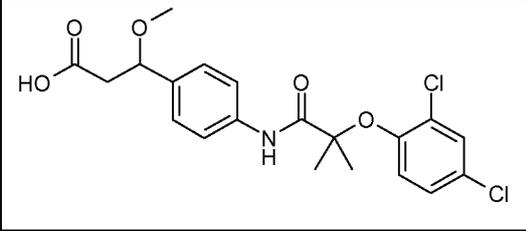
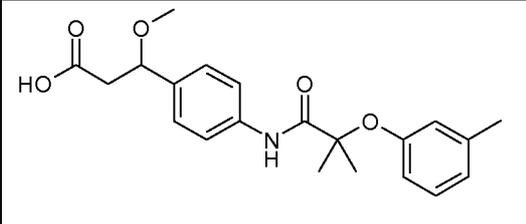
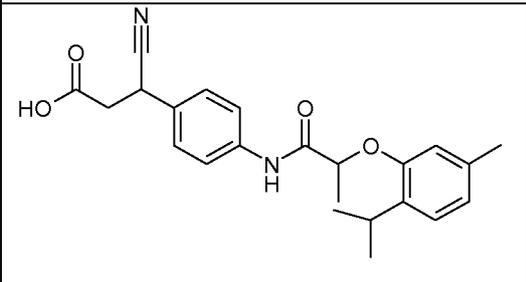
9		A
10		A
11		A
12		A
13		A
14		A

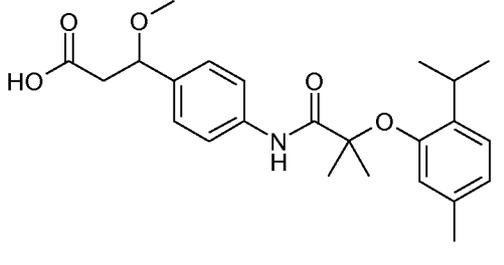
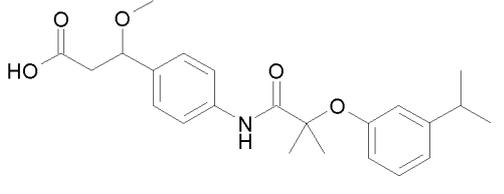
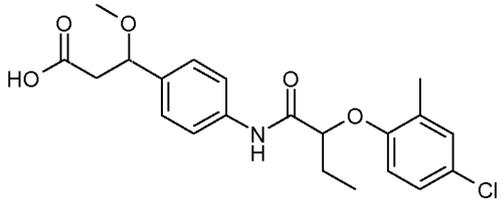
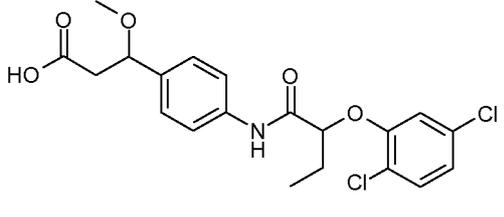
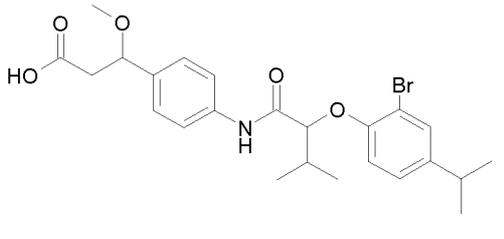
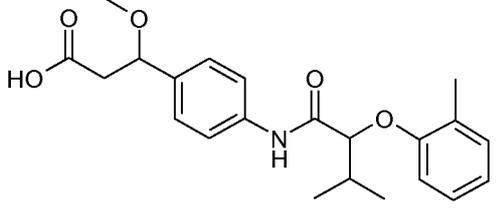
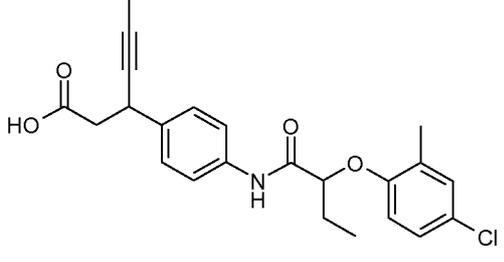
15		A
16		A
17		A
18		A
19		A
20		A

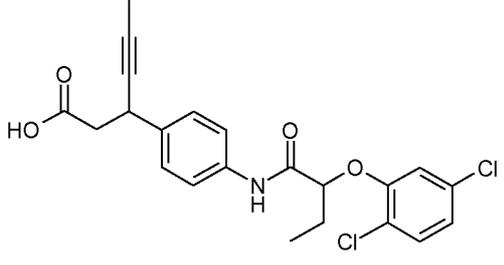
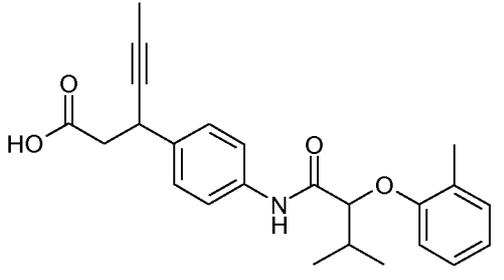
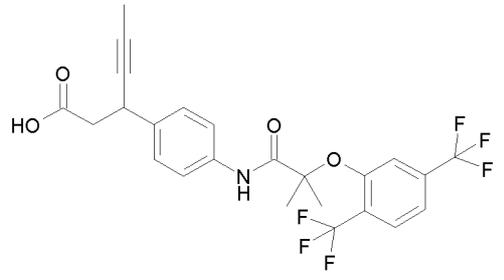
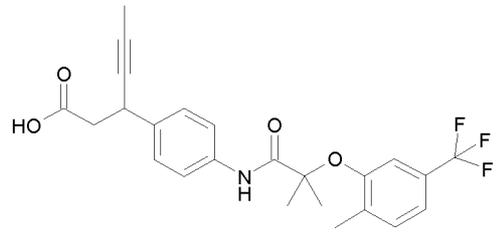
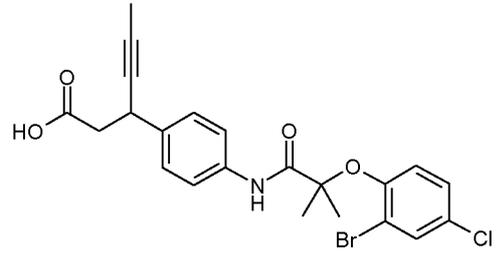
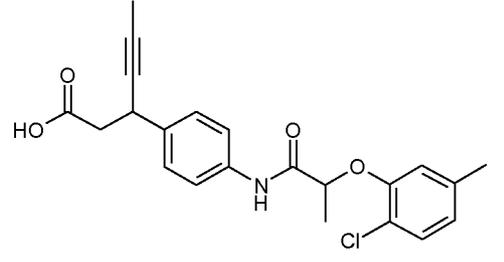
21		A
22		A
23		A
24		A
25		A
26		A

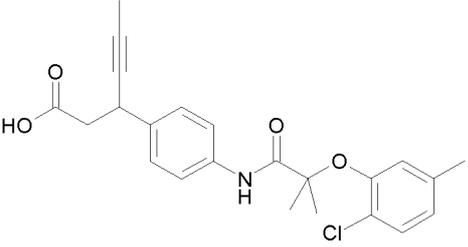
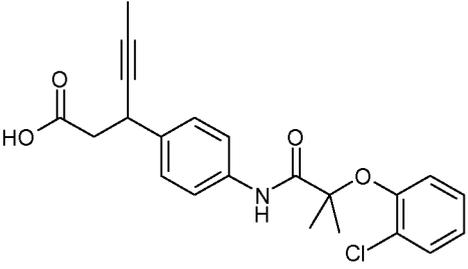
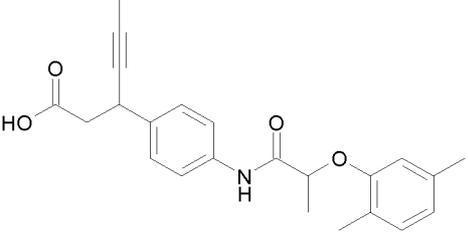
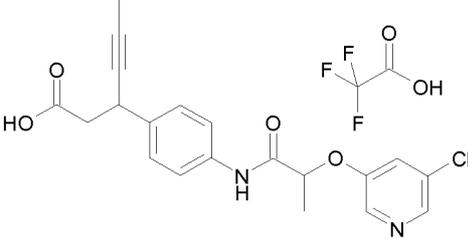
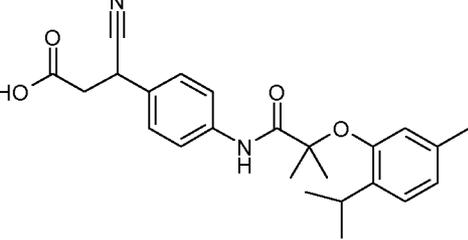
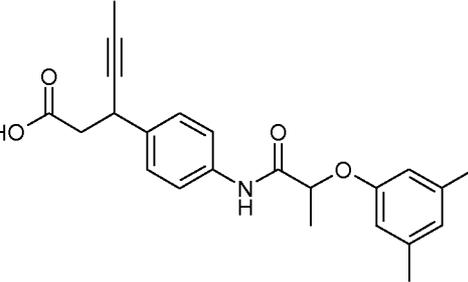
27		A
28		A
29		A
30		A
31		A
32		A

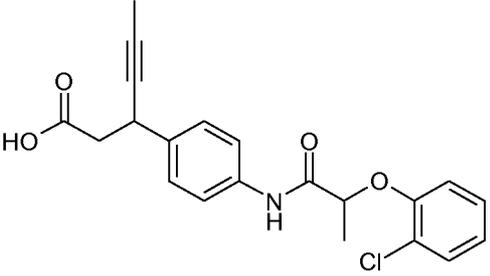
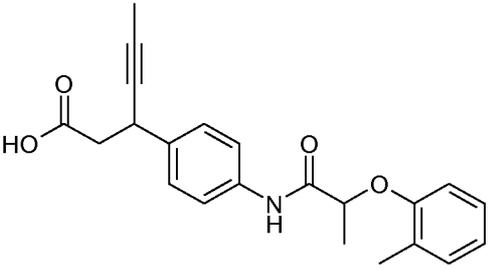
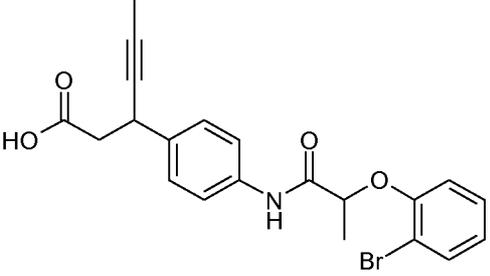
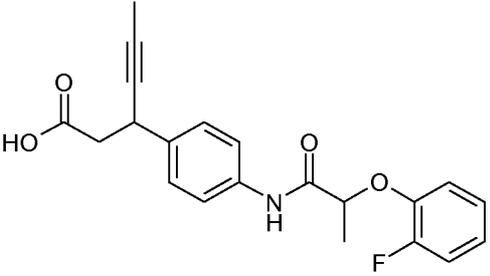
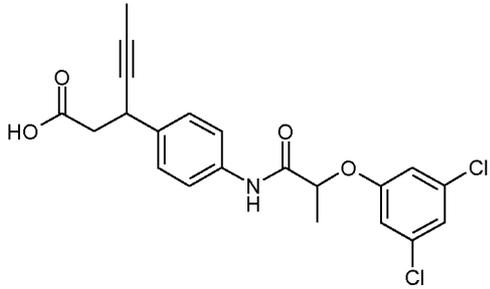
33		A
34		A
35		A
36		A
37		A
38		A

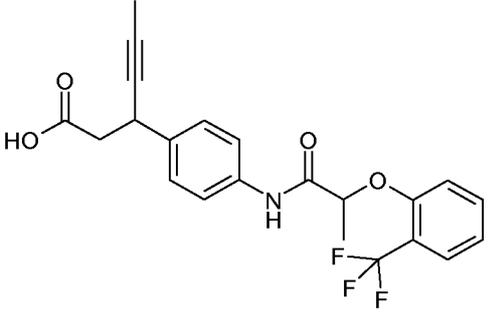
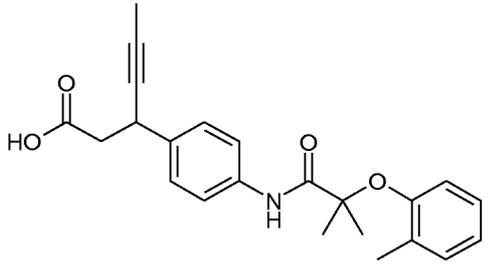
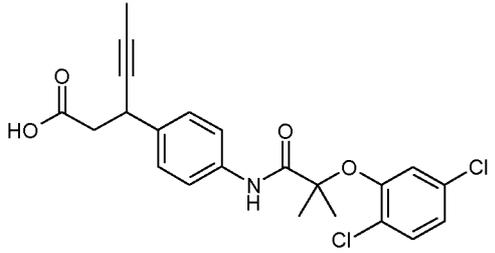
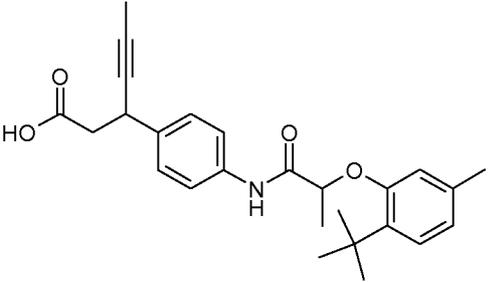
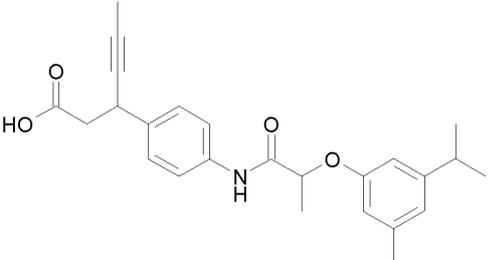
39		C
40		C
41		A
42		A
43		A
44		C
45		C

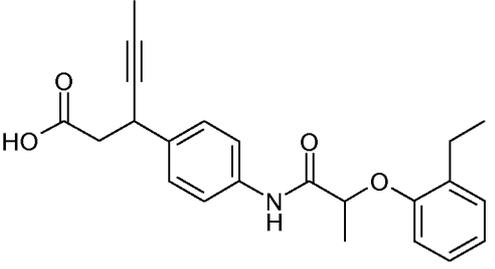
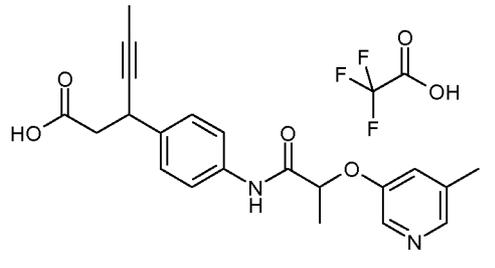
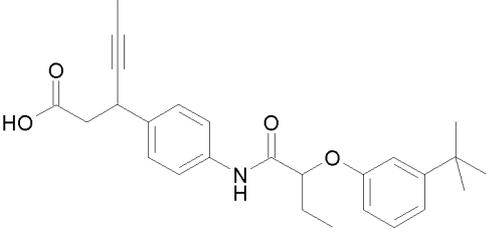
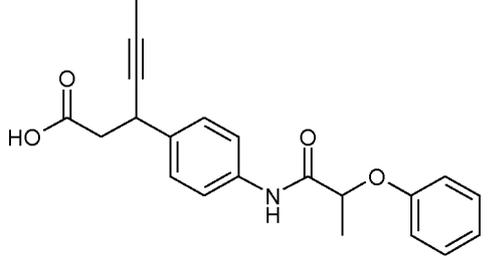
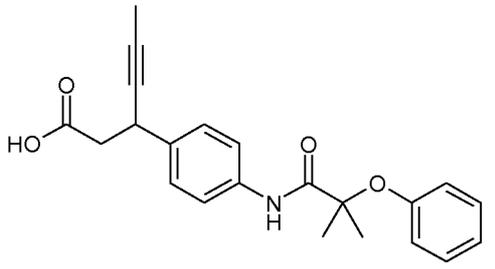
46		C
47		C
48		A
49		A
50		A
51		A
52		C

53		C
54		C
55		C
56		C
57		C
58		C

59		C
60		C
61		C
62		C
63		C
64		C

65		C
66		C
67		C
68		C
69		C

70		C
71		C
72		C
73		C
74		C

75	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)OC(=O)Nc2ccc(cc2)C#CC(=O)O</chem>	C
76	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)OC(=O)Nc2ccc(cc2)C#CC(=O)O</chem> <chem>CC1=CC=C(N1)C(F)(F)C(F)=O</chem>	C
77	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)OC(=O)Nc2ccc(cc2)C#CC(=O)O</chem> <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)OC</chem>	C
78	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)OC(=O)Nc2ccc(cc2)C#CC(=O)O</chem>	C
79	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)C#CC(=O)O</chem> <chem>c1ccc(cc1)OC</chem>	C

Die Verbindungen wurden durch LC/MS wie folgt näher charakterisiert:

LC/MS Methoden

5 Methode 1:

Säule: Waters UPLC BEH C18 2.1 * 50 mm; 1.7 µm
Lösungsmittel: H₂O+0.1 % FA:AcN+0.08% FA
Gradient: 95:5 (0min) to 5:95 (1.1 min) to 5:95 (1.7 min) to 95:5 (1.8 min) to 95:5 (2 min)
Flow, Temperature: 0.9 ml/min 55°C

Methode 2:

Säule: Waters UPLC BEH C18 2.1 * 50 mm; 1.7 µm
Lösungsmittel: H₂O+0.05% FA:AcN+0.035% FA
Gradient: 95:5 (0 min) to 5:95 (1.1 min) to 5:95 (1.7 min) to 95:5 (1.8 min) to 95:5 (2 min)
Flow, Temperature: 0.9 ml/min 55°C

Methode 3:

Säule: Waters XBridge C18 4.6 * 50 mm; 2,5 µm
Lösungsmittel: H₂O+0.1 % FA:AcN+0.1 % FA
Gradient: 97:3 (0 min) to 40:60 (3.5 min) to 2:98 (4 min) to 2:98 (5 min) to 97:3 (5.2 min) to 97:3 (6.5 min)
Flow, Temperature: 1.3 ml/min 45°C

10

Methode 4:

Säule: Waters UPLC BEH C18 2.1 * 50 mm; 1.7 µm
Lösungsmittel: H₂O+0.05% FA:AcN+0.035% FA
Gradient: 95:5 (0 min) to 5:95 (1.1 min) to 5:95 (1.7 min) to 95:5 (1.9 min) to 95:5 (2 min)
Flow, Temperature: 0.9 ml/min 55°C

Tabelle 3:

Bsp.	MW [g/mol]	LCMS Methode	Retenti onzeit [Min]	Ioni- sierung	Gemes-sene Masse [m/e]	Gemes-senes Ion	Formel
1	478,775	1	ES+	478.22	[M+H] ⁺	1,37	C22H21BrClNO4
2	407,51	1	ES+	408.23	[M+H] ⁺	1,35	C25H29NO4
3	472,384	1	ES+	472.11	[M+H] ⁺	1,38	C24H26BrNO4
4	407,51	1	ES+	408.21	[M+H] ⁺	1,37	C25H29NO4
5	407,51	1	ES+	408.22	[M+H] ⁺	1,36	C25H29NO4
6	393,483	1	ES+	394.19	[M+H] ⁺	1,32	C24H27NO4
7	434,319	1	ES+	434.07	[M+H] ⁺	1,36	C22H21Cl2NO4
8	486,411	1	ES+	486.13	[M+H] ⁺	1,42	C25H28BrNO4
9	500,438	1	ES+	500.14	[M+H] ⁺	1,43	C26H30BrNO4
10	419,399	1	ES+	420.16	[M+H] ⁺	1,28	C22H20F3NO4
11	365,429	1	ES+	366.18	[M+H] ⁺	1,26	C22H23NO4
12	385,847	1	ES+	386.12	[M+H] ⁺	1,27	C21H20ClNO4
13	433,426	1	ES+	434.16	[M+H] ⁺	1,32	C23H22F3NO4
14	379,456	1	ES+	380.18	[M+H] ⁺	1,3	C23H25NO4
15	399,874	1	ES+	400.12	[M+H] ⁺	1,31	C22H22ClNO4
16	407,51	1	ES+	408.2	[M+H] ⁺	1,36	C25H29NO4
17	421,537	2	ES+	422.25	[M+H] ⁺	1,26	C26H31NO4
18	420,292	1	ES+	420.11	[M+H] ⁺	1,33	C21H19Cl2NO4
19	464,748	1	ES+	464.05	[M+H] ⁺	1,34	C21H19BrClNO4
20	486,411	1	ES+	486.15	[M+H] ⁺	1,4	C25H28BrNO4
21	464,748	1	ES+	464.03	[M+H] ⁺	1,34	C21H19BrClNO4
22	500,438	1	ES+	500.16	[M+H] ⁺	1,43	C26H30BrNO4
23	434,319	1	ES+	434.11	[M+H] ⁺	1,35	C22H21Cl2NO4
24	453,844	2	ES-	452.21	[M-H] ⁻	1,21	C22H19ClF3NO4
25	453,844	2	ES+	454.18	[M+H] ⁺	1,19	C22H19ClF3NO4
26	487,396	2	ES+	488.2	[M+H] ⁺	1,2	C23H19F6NO4
27	433,426	2	ES+	434.19	[M+H] ⁺	1,18	C23H22F3NO4
28	453,844	2	ES+	454.18	[M+H] ⁺	1,18	C22H19ClF3NO4
29	444,33	2	ES+	444.15	[M+H] ⁺	1,18	C22H22BrNO4
30	453,844	2	ES+	454.15	[M+H] ⁺	1,2	C22H19ClF3NO4
31	420,292	3	ES+	420.08	[M+H] ⁺	4,68	C21H19Cl2NO4
32	464,361	1	ES-	462.25	[M-H] ⁻	1,35	C22H26BrNO5
33	467,871	2	ES+	468.25	[M+H] ⁺	1,24	C23H21ClF3NO4
34	467,871	2	ES+	468.2	[M+H] ⁺	1,23	C23H21ClF3NO4
35	467,871	2	ES+	468.15	[M+H] ⁺	1,22	C23H21ClF3NO4
36	458,357	2	ES+	458.15	[M+H] ⁺	1,21	C23H24BrNO4
37	421,537	2	ES+	421.83	[M+H] ⁺	1,25	C26H31NO4
38	467,871	2	ES+	468.2	[M+H] ⁺	1,23	C23H21ClF3NO4
39	399,487	2	ES+	400.21	[M+H] ⁺	1,2	C23H29NO5
40	399,487	2	ES-	398.28	[M-H] ⁻	1,2	C23H29NO5
41	357,406	1	ES-	356.32	[M-H] ⁻	1,21	C20H23NO5
42	399,487	4	ES+	417.27	[M+H+NH ₃] ⁺	1,19	C23H29NO5
43	426,296	1	ES-	424.28	[M-H] ⁻	1,33	C20H21Cl2NO5
44	371,433	1	ES-	370.36	[M-H] ⁻	1,26	C21H25NO5
45	394,471	1	ES+	395.28	[M+H] ⁺	1,32	C23H26N2O4

46	413,514	2	ES-	412.3	[M-H]-	1,23	C24H31NO5
47	399,487	2	ES-	398.24	[M-H]-	1,2	C23H29NO5
48	405,878	1	ES-	404.36	[M-H]-	1,3	C21H24ClNO5
49	426,296	1	ES-	424.28	[M-H]-	1,3	C20H21Cl2NO5
50	492,415	1	ES-	490.37	[M-H]-	1,4	C24H30BrNO5
51	385,46	1	ES-	384.38	[M-H]-	1,29	C22H27NO5
52	413,901	4	ES+	414.17	[M+H]+	1,21	C23H24ClNO4
53	434,319	4	ES+	434.12	[M+H]+	1,21	C22H21Cl2NO4
54	393,483	4	ES+	394.23	[M+H]+	1,2	C24H27NO4
55	501,423	2	ES+	502.19	[M+H]+	1,23	C24H21F6NO4
56	447,453	2	ES+	448.25	[M+H]+	1,21	C24H24F3NO4
57	478,775	2	ES+	478.12	[M+H]+	1,24	C22H21BrClNO4
58	399,874	2	ES+	400.23	[M+H]+	1,17	C22H22ClNO4
59	413,901	2	ES+	414.17	[M+H]+	1,22	C23H24ClNO4
60	399,874	2	ES+	400.15	[M+H]+	1,18	C22H22ClNO4
61	379,456	2	ES+	380.2	[M+H]+	1,18	C23H25NO4
62	500,857	2	ES+	387.13	[M+H]+	1,04	C22H20ClF3N2O6
63	408,498	2	ES+	409.26	[M+H]+	1,22	C24H28N2O4
64	379,456	2	ES+	380.23	[M+H]+	1,16	C23H25NO4
65	385,847	2	ES+	386.18	[M+H]+	1,14	C21H20ClNO4
66	365,429	2	ES+	366.23	[M+H]+	1,14	C22H23NO4
67	430,303	2	ES+	430.12	[M+H]+	1,15	C21H20BrNO4
68	369,392	2	ES+	370.19	[M+H]+	1,1	C21H20FNO4
69	420,292	1	ES+	420.2	[M+H]+	1,32	C21H19Cl2NO4
70	419,399	1	ES+	420.29	[M+H]+	1,29	C22H20F3NO4
71	379,456	1	ES+	380.32	[M+H]+	1,3	C23H25NO4
72	434,319	1	ES+	434.13	[M+H]+	1,34	C22H21Cl2NO4
73	421,537	1	ES+	422.3	[M+H]+	1,37	C26H31NO4
74	407,51	1	ES+	408.27	[M+H]+	1,33	C25H29NO4
75	379,456	1	ES+	380.25	[M+H]+	1,28	C23H25NO4
76	480,439	1	ES+	367.22	[M+H]+	0,98	C23H23F3N2O6
77	421,537	1	ES+	422.22	[M+H]+	1,35	C26H31NO4
78	351,402	2	ES+	352.16	[M+H]+	1,1	C21H21NO4
79	365,429	2	ES+	366.15	[M+H]+	1,15	C22H23NO4

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

In-vitro FLIPR-Assay mit rekombinanten Zellen, die den GPCR GPR40 exprimieren

- 5 Funktionsüberprüfende Assays wurden mittels der FLIPR-Technik („Fluorescence Imaging Plate Reader“, Molecular Devices Corp.) durchgeführt. Hierzu wurden agonist-induzierte Änderungen der intrazellulären Konzentration von Ca²⁺ in rekombinanten HEK293 Zellen bestimmt, die den GPCR GPR40 (Ratte) exprimierten.

Für die Untersuchungen wurden Zellen in 96-well-Mikrotiterplatten (60000 Zellen/well) ausgesät und über Nacht wachsen gelassen. Das Medium wurde entfernt und die Zellen in Puffer inkubiert, der den Fluoreszenzfarbstoff Fluo-4 enthielt. Nach dieser Beladung mit Farbstoff wurden die Zellen gewaschen, Testsubstanz zugegeben und

5 Änderungen in der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration im FLIPR-Gerät gemessen. Ergebnisse wurden als prozentuale Änderung relativ zur Kontrolle dargestellt (0 %: keine Testsubstanz addiert; 100 %: 10 μM Referenzagonist Linolsäure addiert). zur Berechnung von Dosis/Wirkungskurven verwendet und EC_{50} -Werte bestimmt.

10 Tabelle 2: Biologische Aktivität

Example	EC_{50} [μM] (Ratte GPR40)
1	0,72
2	0,15
3	0,59
4	0,09
5	0,18
6	0,07
7	0,32
8	1,14
9	0,55
10	0,45
11	1,19
12	0,54
13	0,18
14	0,44
15	0,14
16	0,19
17	0,23
18	0,46
19	0,51

20	0,47
21	0,18
22	4,46
23	0,30
24	0,42
25	0,48
26	1,04
27	0,23
28	0,165
29	0,20
30	0,08
31	0,23
32	14,30
33	0,39
34	0,57
35	0,23
36	0,01
37	0,31
38	0,04
39	5,08
40	2,13
41	100
42	10,7
43	20,8
44	65,6
45	0,43
46	2,35
47	1,16
48	2,32
49	2,3
50	31,7

51	66,0
52	0,12
53	0,29
54	0,45
55	1,53
56	0,50
57	1,38
58	0,34
59	0,38
60	0,6
61	0,34
62	0,94
63	1,01
64	0,26
65	0,66
66	0,53
67	0,35
68	2,49
69	0,14
70	0,39
71	0,89
72	0,15
73	0,94
74	0,08
75	0,13
76	21,1
77	0,15
78	1,51
79	1,76

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I den GPR40 Rezeptor aktivieren und dadurch gut zur Behandlung von Hyperglykämie und von Diabetes geeignet sind. Durch die Verbindungen der Formel I wird die Insulinausschüttung erhöht (siehe Itoh et al., Nature 2003, 422, 173-176).

5

Aufgrund der Aktivierung des GPR40 Rezeptors können die Verbindungen der Formel I auch zur Behandlung bzw. Prävention weiterer Krankheiten angewendet werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich insbesondere zur Behandlung und/oder Prävention von:

10

1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
- Störungen, bei denen Insulinresistenz eine Rolle spielt

2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ-2-Diabetes, einschließlich der Prävention der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
15
- Besondere Aspekte in diesem Zusammenhang sind
- Hyperglykämie,
- Verbesserung der Insulinresistenz,
- Verbesserung der Glucosetoleranz,
20
- Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
- Prävention makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen

3. Verschiedene andere Leiden, die mit dem metabolischen Syndrom bzw. Syndrom X assoziiert sein können, wie
25
- Obesitas (erhöhter body mass index -BMI)
Zunahme des Bauchumfangs (viscerale Adipositas)
- Fettleber (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) und NASH)
- Dyslipidämie (z.B. Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL)
- Insulinresistenz
30
- Hyperkoagulabilität
- Hyperurikämie
- Mikroalbuminämie

- Thrombosen, hyperkoagulabile und prothrombotische Zustände (arteriell und venös)
 - Bluthochdruck
 - Herzinsuffizienz, beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt), nach
5 Herzinfarkt, hypertensiver Herzkrankheit oder Kardiomyopathie
4. Gedächtnisstörungen, geistige Defekte, ZNS-Erkrankungen wie
- Altersdemenzen
 - Alzheimer'schen Krankheit
 - 10 - Behandlung verminderter Aufmerksamkeit oder Wachsamkeit
 - Schizophrenie

5. Gastrointestinale (GI) Störungen

- GI-Dyskinesien (Reizdarmsyndrom = Irritables Darmsyndrom (IDS) bzw. Irritable Bowel Syndrome (IBS), Reizkollon, Colon irritabile und „nervöser Darm“)

5

Die verwendeten Abkürzungen stehen für:

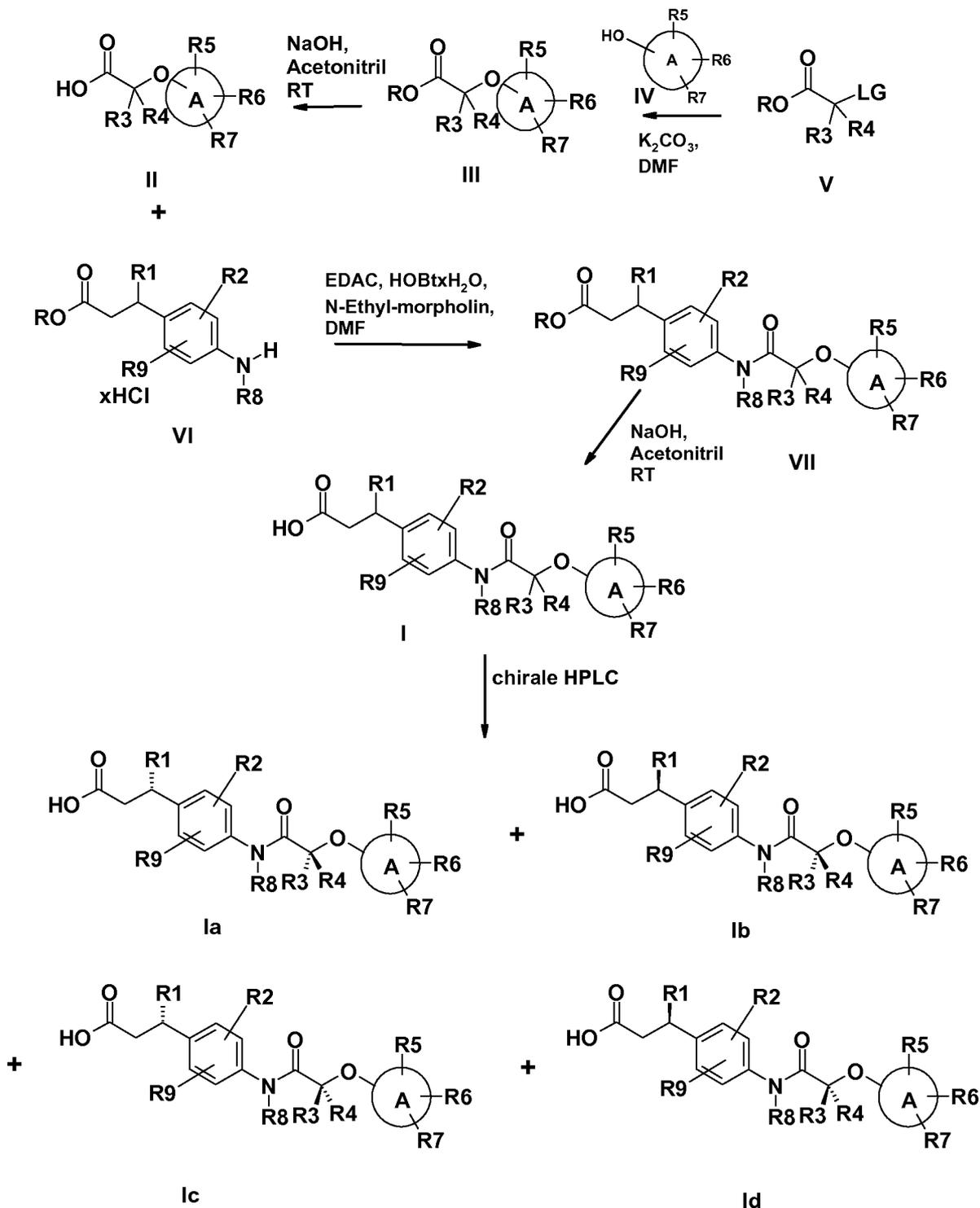
ACN	Acetonitril
aq	wässrig
DMF	N,N-Dimethylformamid
EDAC	N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid
ESI	Elektronenspray-Ionisation (bei MS)
h	Stunde/Stunden
HOBt	Hydroxybenztriazol
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
RP	Reverse phase
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoressigsäure
FA	Ameisensäure

Allgemeine Herstellungsverfahren

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entsprechend der folgenden Reaktionsschemata hergestellt werden:

5

Verfahren A:



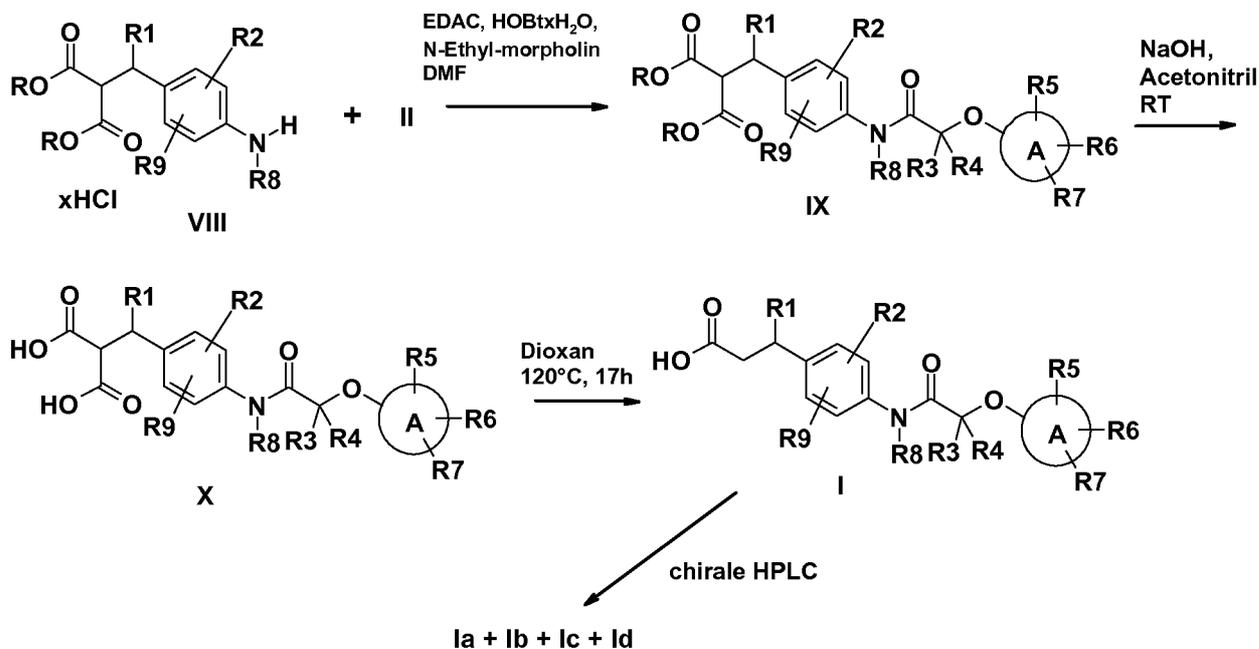
Die Hydroxyessigsäure-Derivate der Formel II sind entweder käuflich oder werden durch Umsetzung von Essigsäure-Derivaten der Formel V, in denen LG eine Austrittsgruppe wie z.B. Halogen, Tosylat oder Mesylat bedeutet, R eine Alkylgruppe wie Methyl oder Ethyl bedeutet und R3 und R4 die oben beschriebenen Bedeutungen

haben, und den Phenolen der Formel IV, in denen A, R5, R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Gegenwart einer Base wie z.B. Kalium- oder Cäsiumcarbonat in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder anderen aprotischen Lösungsmitteln und anschließender basischer Verseifung mit Basen wie Natrium- oder Lithiumhydroxid erhalten.

Die Hydroxyessigsäure-Derivate der Formel II werden unter den Bedingungen der allgemeinen Amidbindungssynthesen, wie z.B. mit EDAC, HOBtxH₂O und N-Ethylmorpholin in Dimethylformamid, mit Anilinen der allgemeinen Formel VI, in denen R, R1, R2, R8 und R9 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zu Verbindungen der Formel VII umgesetzt. Anschließende basische Verseifung des Esters in der allgemeinen Formel VII liefert die Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch chirale HPLC in die einzelnen Diastereomere und Enantiomere Ia, Ib, Ic und Id getrennt werden.

15

Verfahren B:



20

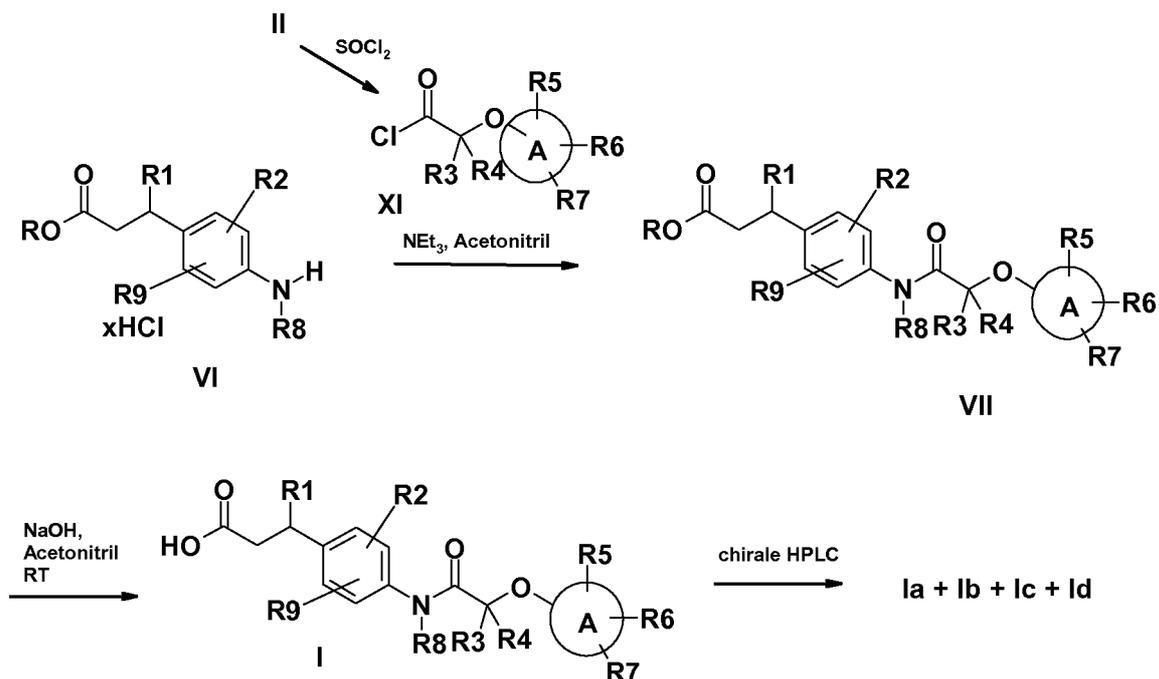
Alternativ zu Verfahren A können die Aniline der allgemeinen Formel VIII, in denen R1, R2, R8, R9 und R die oben beschriebenen Bedeutungen haben, mit

Hydroxyessigsäure-Derivaten der allgemeinen Formel II unter den Bedingungen der allgemeinen Amidbindungssynthesen analog zu Verfahren A zu Verbindungen der allgemeinen Formel IX umgesetzt werden. Die Esterspaltung der Verbindungen der allgemeinen Formel IX zu Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel X erfolgt unter

5 basischen Bedingungen z.B. mit Natrium- oder Lithiumhydroxid. Die Dicarbonsäuren der allgemeinen Formel X werden in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan oder Toluol durch Decarboxylierung bei erhöhten Temperaturen zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können analog zu Verfahren A in die einzelnen Diastereomere und Enantiomere Ia, Ib, Ic und

10 Id getrennt werden.

Verfahren C:



15

Alternativ zu Verfahren A können die Aniline der allgemeinen Formel VI, in denen R₁, R₂, R₈, R₉ und R die oben beschriebenen Bedeutungen haben, mit den Säurechloriden XI, die aus den Hydroxyessigsäure-Derivate der allgemeinen Formel II nach bekannten Methoden wie z.B. mit Thionylchlorid hergestellt werden können,

20 unter Zusatz von Base wie z.B. Triethylamin zu Verbindungen der allgemeinen Formel

VII umgesetzt werden. Die Esterspaltung der Verbindungen der allgemeinen Formel VII und die Trennung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in die einzelnen Diastereomere und Enantiomere Ia, Ib, Ic und Id erfolgt analog dem Verfahren A.

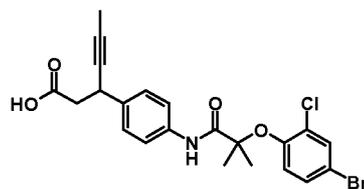
- 5 Im Folgenden werden einzelne Beispiele nach den verschiedenen Verfahren im Detail beschrieben.

Experimenteller Teil:

- 10 Beispielsynthese nach Verfahren B:

Beispiel 1

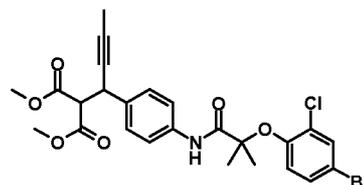
3-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure



15

Stufe 1:

2-(1-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäuredimethylester



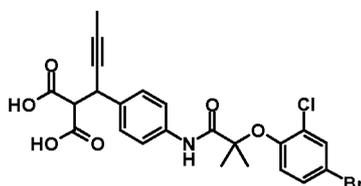
20

Zu einer Lösung von 200 mg (0,73 mmol) 2-[1-(4-Amino-phenyl)-but-2-ynyl]-malonsäuredimethylester, 251 mg (2,18 mmol) N-Ethyl-morpholin, 122 mg (0,8 mmol) HOBt-Hydrat und 124 mg (0,80 mmol) EDAC in 5 ml DMF wurde eine Lösung von 213 mg (0,73 mmol) 2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionsäure in 3 ml DMF
 25 gegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur wurden erneut je 1,1 Äquivalente N-Ethyl-morpholin und HOBt-Hydrat zugegeben. Nach 72 h wurde das Reaktionsgemisch komplett eingengt und über die präparative HPLC getrennt (Merck Hibar Purospher

Star RP-1 8e 10 μm 25x250 mm; A: $\text{H}_2\text{O}+0,05\%$ TFA; B: $\text{ACN}+0,05\%$ TFA; Fluss: 50 ml/min; in 10 Minuten 10 % B -> 80 % B; in 5 Minuten 80 % B -> 90 % B). Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und man erhielt 180 mg (45 %) 2-(1-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäuredimethylester.

Stufe 2:

2-(1-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäure



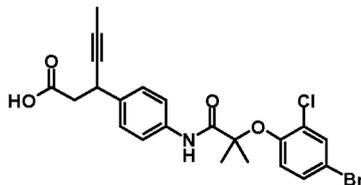
10

Eine Lösung von 180 mg 2-(1-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäuredimethylester in 5 ml Acetonitril und 3,5 ml 1 N Natronlauge (aq) wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 N HCl (aq) auf pH = 1 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Hochvakuum eingeeengt. Man erhielt 171 mg 2-(1-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäure in quantitativer Ausbeute.

15

20 Stufe 3:

3-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure



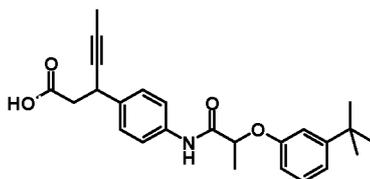
25

Eine Lösung von 171 mg 2-(1-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäure in 5 ml Dioxan wurde 17 h bei 120°C gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und über die präparative HPLC getrennt (Merck Hibar Purospher Star RP-1 8e 10 μm 25x250 mm; A: $\text{H}_2\text{O}+0,05\%$

TFA; B: ACN+0,05 % TFA; Fluss: 50 ml/min; in 15 Minuten 10 % B -> 90 % B). Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und man erhielt 85 mg (54 %) 3-{4-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-2-methyl-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure.

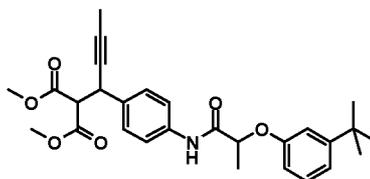
5 Beispiel 2

3-{4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure



Stufe 1:

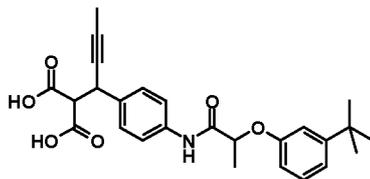
2-(1-{4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäure-
10 dimethylester



Zu einer Lösung von 250 mg (0,91 mmol) 2-[1-(4-Amino-phenyl)-but-2-ynyl]-malonsäuredimethylester, 314 mg (2,72 mmol) N-Ethyl-morpholin, 153 mg (1,0 mmol)
15 HOBt-Hydrat und 155 mg (1,0 mmol) EDAC in 7 ml DMF wurde eine Lösung von 202 mg (0,91 mmol) 2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionsäure in 3 ml DMF gegeben. Nach 18 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch komplett eingeeengt und über die präparative HPLC getrennt (Merck Hibar Purospher Star RP-1 8e 10 μ m 25x250 mm; A: H₂O+0,05 %TFA; B: ACN+0,05 %TFA; Fluss: 50 ml/min; in 15 Minuten 10 % B ->
20 90 % B). Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und ergaben 323 mg (74 %) 2-(1-{4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäuredimethylester.

Stufe 2:

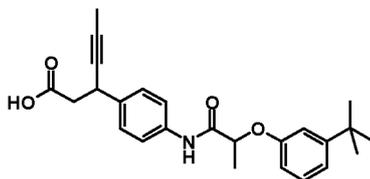
25 2-(1-{4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-but-2-ynyl)-malonsäure



Eine Lösung von 323 mg (0,67 mmol) 2-(1-(4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-
propionylamino]-phenyl)-but-2-ynyl)-malonsäuredimethylester in 7 ml Acetonitril und 6,7
5 ml 1 N Natronlauge (aq) wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das
Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N HCl (aq) auf pH = 1
eingestellt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde
mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Hochvakuum eingeeengt. Man erhielt 304 mg 2-
(1-(4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl)-but-2-ynyl)-malonsäure in
10 quantitativer Ausbeute.

Stufe 3:

3-(4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl)-hex-4-insäure



15

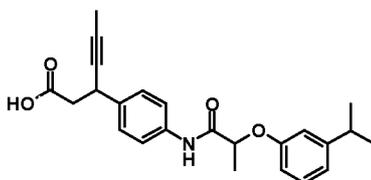
Eine Lösung von 304 mg (0,67 mmol) 2-(1-(4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-
propionylamino]-phenyl)-but-2-ynyl)-malonsäure in 10 ml Dioxan wurde 27 h bei 120°C
gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und über die präparative HPLC
getrennt (Merck Hibar Purospher Star RP-1 8e 10 μm 25x250 mm; A: H₂O+0,05 %
20 TFA; B: ACN+0,05 % TFA; Fluss: 50 ml/min; in 10 Minuten 10 % B -> 80 % B; in 5
Minuten 80 % B -> 90 % B). Die Produktfraktionen wurden gefriergetrocknet und man
erhielt 214 mg (78 %) 3-(4-[2-(3-tert-Butyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl)-hex-4-
insäure.

25

Beispielsynthesen nach Verfahren A:

Beispiel 6

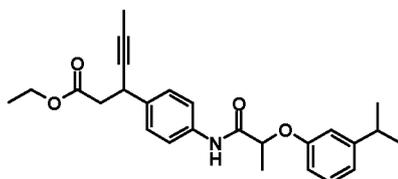
3-{4-[2-(3-Isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure



5

Stufe 1:

3-{4-[2-(3-Isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäureethylester



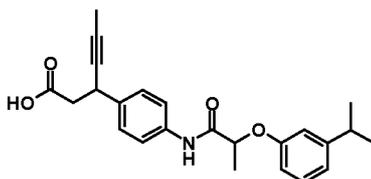
10

Zu einer Lösung von 200 mg (0,75 mmol) 3-(4-Amino-phenyl)-hex-4-insäureethylester, 258 mg (2,24 mmol) N-Ethyl-morpholin, 126 mg (0,82 mmol) HOBt-Hydrat und 128 mg (0,82 mmol) EDAC in 3 ml DMF wurde eine Lösung von 202 mg (0,74 mmol) 2-(3-iso-Propyl-phenoxy)-propionsäure in 2,5 ml DMF gegeben. Nach 72 h bei

15 Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 156 mg 3-{4-[2-(3-Isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäureethylester.

20 Stufe 2:

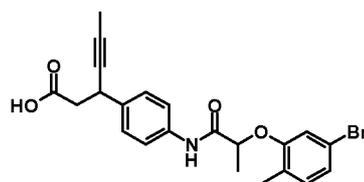
3-{4-[2-(3-Isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure



Eine Lösung von 156 mg 3-{4-[2-(3-Isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäureethylester in 7 ml Acetonitril und 7 ml 1 N NaOH (aq) wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N HCl (aq) auf pH = 1 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Hochvakuum eingeeengt. Man erhielt 109 mg 3-{4-[2-(3-Isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure in 37 % Ausbeute über beide Stufen.

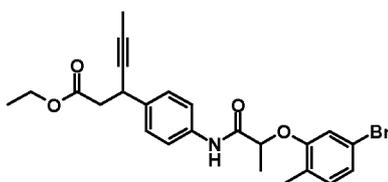
10 Beispiel 29

3-{4-[2-(5-Brom-2-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure



Stufe 1:

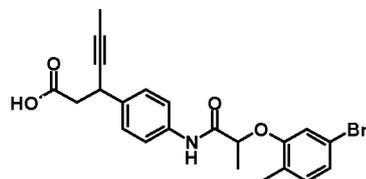
15 3-{4-[2-(5-Brom-2-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäureethylester



Eine Lösung von 150 mg (0,56 mmol) 3-(4-Amino-phenyl)-hex-4-insäureethylester, 193 mg (1,68 mmol) N-Ethyl-morpholin, 103 mg (0,67 mmol) HOBt-Hydrat und 104 mg (0,67 mmol) EDAC in 3 ml DMF wurde zu einer Lösung von 160 mg (0,62 mmol) 2-(5-Brom-2-methyl-phenoxy)-propionsäure in 2 ml DMF gegeben. Nach 3 Tagen bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 3-{4-[2-(5-Brom-2-methyl-phenoxy)-propionyl-amino]-phenyl}-hex-4-insäureethylester.

Stufe 2:

3-{4-[2-(5-Brom-2-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure

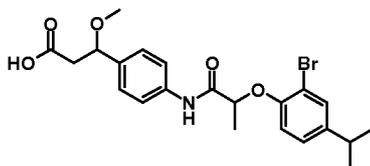


- Eine Lösung der Rohsubstanz aus Stufe 1 in 5 ml Acetonitril und 10 ml 1 N NaOH (aq) wurde 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N HCl (aq) auf pH = 1 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Hochvakuum eingeeengt. Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Säule: WATERS SunFire Prep C18 OBD, 5 μ m, 50 x 100 mm; Lösungsmittel A: Wasser + 0.5 % TFA; Lösungsmittel B: Acetonitril; Fluss 120 ml/Minute, Gradient: 0-2,5 Minuten: 75 % A, 2,5-10,5 Minuten: 75 auf 15 % A, 10,5 auf 11,5 Minuten: 15 auf 2 % A). Man erhielt 100 mg 3-{4-[2-(5-Brom-2-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-hex-4-insäure in 40 % Ausbeute über beide Stufen.

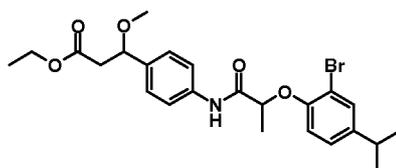
15

Beispiel 32

3-{4-[2-(2-Brom-4-isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-propionsäure



- 20 Stufe 1: 3-{4-[2-(2-Brom-4-isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-propionsäureethylester

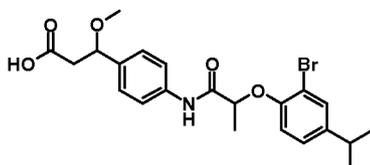


- Zu einer Lösung von 150 mg (0,67 mmol) 3-(4-Amino-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester, 116 mg (1,01 mmol) N-Ethyl-morpholin, 123 mg (0,81 mmol) HOBt-

25

Hydrat und 125 mg (0,81 mmol) EDAC in 2 ml DMF wurde einer Lösung von 212 mg (0,74 mmol) 2-(2-Brom-4-isopropyl-phenoxy)-propionsäure in 2 ml DMF gegeben. Nach 22 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit
5 MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 331 mg 3-{4-[2-(2-Brom-4-isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-propionsäureethylester.

Stufe 2: 3-{4-[2-(2-Brom-4-isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-
10 Propionsäure



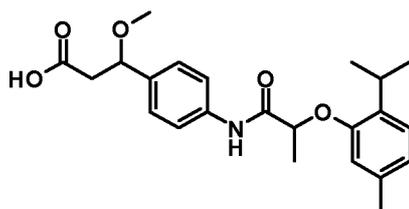
Eine Lösung von 331 mg 3-{4-[2-(2-Brom-4-isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-propionsäureethylester in 7 ml Acetonitril und 7 ml 1 N NaOH (aq)
15 wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N HCl (aq) auf pH = 1 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Hochvakuum eingeengt. Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC gereinigt (Merck Hibar Purospher Star RP-1 8e 10 μm 25x250 mm; A: H₂O+0,05 %TFA; B:
20 ACN+0,05 %TFA; Fluss: 50ml/min; in 10 Minuten 10 % B -> 80 % B; in 5 Minuten 80 % B -> 90 % B). Man erhielt 152 mg 3-{4-[2-(2-Brom-4-isopropyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-propionsäure in 49 % Ausbeute über beide Stufen.

Beispielsynthese nach Verfahren C:

Beispiel 40

3-{4-[2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-

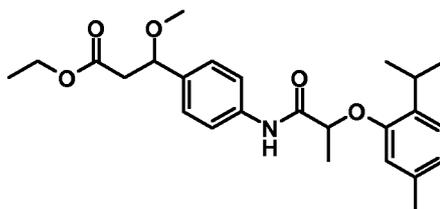
5 Propionsäure



Stufe 1:

3-{4-[2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-

10 propionsäureethylester



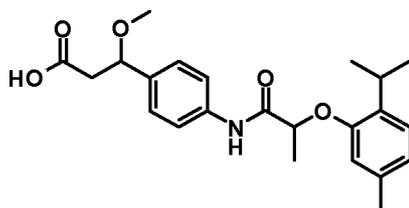
Eine Lösung von 150 mg (0,67 mmol) 2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionsäure in 1 ml Thionylchlorid wurde unter Argon 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt, mit 2 ml Toluol versetzt und erneut eingeeengt.

15 Der Rückstand wurde in 3 ml Acetonitril unter Argon gelöst, mit 940 μ l (0,67 mmol) Triethylamin und einer Lösung von 150 mg (0,67 mmol) 3-(4-Amino-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure auf pH = 6-7 gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$

20 getrocknet, filtriert und im Hochvakuum eingeeengt. Man erhielt 287 mg 3-{4-[2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-propionsäureethylester.

Stufe 2:

25 3-{4-[2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-3-methoxy-propionsäure



Eine Lösung von 287 mg (0,67 mmol) 3-(4-[2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl)-3-methoxy-propionsäureethylester in 10 ml 2N

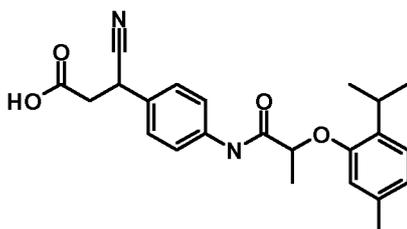
5 NaOH/THF/NaOH im Verhältnis von 1:1:1 wurde 30 Minuten bei RT stehen gelassen.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit 1 N HCl (aq) auf pH = 6-7 eingestellt und anschließend mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Hochvakuum eingengt. Das Rohgemisch wurde

10 mittels präparativer HPLC gereinigt (Merck Hibar Purospher Star RP-1 8e 10 μm 25x250 mm; A: $H_2O+0,05\%$ TFA; B: ACN+0,05 %TFA; Fluss: 50 ml/min; in 10 Minuten 10 % B -> 80 % B; in 10 Minuten 80 % B -> 90 % B). Man erhielt 138 mg 3-(4-[2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl)-3-methoxy-propionsäure in 51 % Ausbeute über beide Stufen.

15 **Beispiel 45**

3-Cyano-3-(4-[2-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl)-Propionsäure



20 Eine Lösung von 164 mg (0,74 mmol) 2-(2-Isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionsäure in 1 ml Thionylchlorid wurde unter Argon 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt, mit 2 ml Toluol versetzt und erneut eingengt. Der Rückstand wurde in 5 ml Acetonitril unter Argon gelöst, mit 200 mg 3-(4-Amino-phenyl)-3-cyano-propionsäuretertiärbutylester versetzt und 4 Tage bei Raumtemperatur

25 zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde im Hochvakuum eingengt und

zweimal mittels präparativer HPLC gereinigt (Merck Hibar Purospher Star RP-1 8e 10 μm 25x250 mm; A: H₂O+0,05 %TFA; B: ACN+0,05 %TFA; Fluss: 50 ml/min; erste Trennung: in 10 Minuten 10 % B -> 80 % B; in 5 Minuten 80 % B -> 90 % B, zweite Trennung: 2 Minuten 5 % B; in 27 Minuten 5 % B -> 100 % B; 5 Minuten 100 % B). Die
5 vereinigten sauberen Fraktionen wurden gefriergetrocknet und ergaben 74 mg 3-Cyano-3-{4-[2-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-propionsäuretertiärbutylester und 144 mg (45 %) 3-Cyano-3-{4-[2-(2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-propionylamino]-phenyl}-propionsäure.

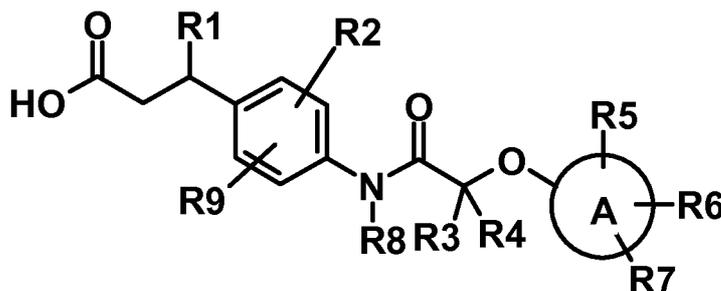
10

Alle anderen Beispiele wurden jeweils analog, nach dem in der Tabelle 1 angegebenen Herstellungsverfahren A, B oder C, synthetisiert. Die Analyse der Verbindungen erfolgte mittels LC/MS. Der entsprechende Molpeak oder die Eliminierungsprodukte (siehe Beispiele) konnte bei allen Beispielen per LC/MS
15 detektiert werden.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

worin bedeuten

- 10 R1 O-(**Ci**-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(**Ci**-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, -
(C₂-C₆)-Alkynyl oder CN, wobei der O-(**Ci**-C₆)-Alkylrest, der O-(C₃-C₆)-
Cycloalkyl, der O-(**Ci**-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl und der (C₂-C₆)-
Alkynylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;
- 15 R2, R9 H, F, Cl, Br, CN, CH₃, CO-(**Ci**-C₆)-Alkyl, (**Ci**-C₆)-Alkyl oder O-(**Ci**-C₆)-Alkyl,
wobei der CO-(d-C₆)-Alkylrest, der (**Ci**-C₆)-Alkylrest und der O-(**Ci**-C₆)-
Alkylrest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;
- R3 H, (**Ci**-C₆)-Alkyl, (**Ci**-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
- 20 R4 (**Ci**-C₆)-Alkyl, (**Ci**-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;
- R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, NO₂, CN, O-(**Ci**-C₆)-Alkyl, (C₁-
C₆)-Alkyl, (**Ci**-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, NH₂, NH(**Ci**-C₆)-Alkyl, N((C₁-
C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(**Ci**-C₆)-Alkyl, SO₂-N((**Ci**-C₆)-Alkyl)₂,
25 COOH, COO-(**Ci**-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(**Ci**-C₆)-Alkyl, CON((**Ci**-C₆)-
Alkyl)₂, SF₅, (C₆-**Ci**)₀-Aryl, (C₃-**Ci**)₀-Cycloalkyl, oder ein 4 bis 12-gliedriger
Heterocyclus, wobei der (d-C₆)-Alkylrest und der O-(d-C₆)-Alkylrest ein

oder mehrfach mit F substituiert sein können und wobei der (C₆-C₁₀)-Arylrest, der (C₃-C₆)-Cycloalkylrest und der 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest jeweils ein bis 3-fach substituiert sein können mit

5 F, Cl, Br, I, OH, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, CN, OCF₃, OCHF₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(Ci-C₆)-Alkyl, N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, SO₂-NH₂, SO₂-NH(Ci-C₆)-Alkyl, SO₂-N((Ci-C₆)-Alkyl)₂, COOH, COO-(Ci-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(Ci-C₆)-Alkyl, CON((d-C₆)-Alkyl)₂ oder SF₅;

10 R8 H oder (Ci-C₆)-Alkyl;

A (C₆-C₁₀)-Aryl oder ein 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

15

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

20 R1 O-(Ci-C₆)-Alkyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-(Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl, - (C₂-C₆)-Alkylrest oder CN, wobei der O-(Ci-C₆)-Alkylrest, der O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, der O-(Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl und der (C₂-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

25 R2, R9 H, F, Cl, Br, CN, CH₃, CO-(Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₆)-Alkyl oder O-(Ci-C₆)-Alkyl, wobei der CO-(Ci-C₆)-Alkylrest, der (Ci-C₆)-Alkylrest und der O-(Ci-C₆)-Alkylrest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

R3 H, (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

30

R4 (Ci-C₆)-Alkyl, (Ci-C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SF₅ oder Phenyl, wobei der (C₁-C₆)-Alkylrest und der O-(C₁-C₆)-Alkylrest jeweils ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

5 R8 H oder (C₁-C₆)-Alkyl;

A Phenyl oder ein 6-gliedriger Heterocyclus;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

10

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

15 R1 O-(C₁-C₆)-Alkyl oder -(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei der O-(C₁-C₆)-Alkylrest und der (C₂-C₆)-Alkynylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

R2, R9 H;

20 R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R4 (C₁-C₆)-Alkyl, -(C₁-C₃)-Alkyl-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

25 R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (C₁-C₆)-Alkyl, wobei der (C₁-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

R8 H;

A Phenyl oder Pyridyl;

30 und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5 R 1 O-(Ci -C₆)-Alkyl, wobei der O-(Ci -C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

R2, R9 H;

10 R3 H, (Ci -C₆)-Alkyl, (Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R4 (Ci -C₆)-Alkyl, -(Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (Ci -C₆)-Alkyl wobei der (d-C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

15 R8 H;

A Phenyl oder Pyridyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

20

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

25

R 1 -(C₂-C₆)-Alkynyl, wobei der (C₂-C₆)-Alkynylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

R2, R9 H;

30

R3 H, (Ci -C₆)-Alkyl, (Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R4 (Ci -C₆)-Alkyl, -(Ci -C₃)-Alkylen-(C₃-C₆)-cycloalkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl;

R5, R6, R7 unabhängig voneinander H, Cl, Br, CH₃ oder (Ci -C₆)-Alkyl, wobei der (Ci -C₆)-Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann;

5 R8 H;

A Phenyl oder Pyridyl;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

10

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

15

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.

20

9. Arzneimittel, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämische Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren,

25

polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der

30

Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4,

Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 , Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1 B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase, Hemmstoffe
5 der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der Glykogen Synthase Kinase-3 beta, Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF
10 BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, CB1 -Rezeptor Antagonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein
15 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten, Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

10. Arzneimittel, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren
20 Wirkstoff Metformin, Arcabose, Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon, Pioglitazon, Rosiglitazon, Exenatid, Miglitol, Vildagliptin, Sitagliptin, Repaglinid, Nateglinid oder Mitiglinid enthält.

11. Arzneimittel, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren
25 Wirkstoff Lixisenatide enthält.

12. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Blutzuckersenkung.

30 13. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung des Diabetes.

14. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Erhöhung der Insulinausschüttung.
15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen 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 16. Set (Kit) bestehend aus getrennten Packungen von
- 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/EP2011/061335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07C235/24 C07C255/44 A61K31/196 A61K31/277 A61P3/10
 ADD.
 According to International Patent Classification (IPC) onto both national Classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols)
 C07C

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
A	wo 2005/086661 A2 (AMGEN INC.) 22 September 2005 (2005-09-22) abstract; Claims 41-52 page 145; table 21; Compound 74 -----	1-16
A	wo 2009/039943 AI (SANOFI AVENTIS) 2 April 2009 (2009-04-02) abstract; Claims 13-15 pages 48-49 ; tables 1,2; Compounds 26,29 ,30 -----	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general State of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 2 August 2011	Date of mailing of the international search report 26/08/2011
--	--

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 Ki eman , Andrea
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2011/061335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
wo 2005086661	A2	22-09-2005	AR 048306 AI 19-04 -2006
			AU 2005220728 AI 22-09 -2005
			BR PI0508098 A 17-07 -2007
			CA 2558585 AI 22-09 -2005
			CN 1946666 A 11-04 -2007
			EA 200601388 AI 27-02 -2007
			EC SP066887 A 24-11 -2006
			EP 1737809 A2 03-01 -2007
			IS 8542 A 27-09 -2006
			JP 2007525516 A 06-09 -2007
			KR 20070004769 A 09-01 -2007
			MA 28466 BI 01-03 -2007
			US 2006004012 AI 05-01 -2006
			US 2007142384 AI 21-06 -2007

wo 2009039943	AI	02-04-2009	AR 068479 AI 18-11 -2009
			AU 2008303976 AI 02-04 -2009
			CA 2700028 AI 02-04 -2009
			CN 101796017 A 04-08 -2010
			CO 6260062 A2 22-03 -2011
			EP 2203416 AI 07- 07-2010
			JP 2010539199 A 16-12 -2010
			KR 20100061692 A 08- 06-2010
			MA 31710 BI 01-09 -2010
			NZ 584049 A 27-05 -2011
			US 2010261645 AI 14-10 -2010
			UY 31350 AI 30-04 -2009
			ZA 201001015 A 27-10 -2010

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/061335

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. C07C235/24 C07C255/44 A61K31/196 A61K31/277 A61P3/10
 ADD.
 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
 Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 C07C

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
 EPO-Internal , WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	wo 2005/086661 A2 (AMGEN INC.) 22. September 2005 (2005-09-22) Zusammenfassung; Ansprüche 41-52 Seite 145; Tabelle 21; Verbi ndung 74 -----	1-16
A	wo 2009/039943 AI (SANOFI AVENTIS) 2. April 2009 (2009-04-02) Zusammenfassung; Ansprüche 13-15 Seiten 48-49 ; Tabellen 1,2; Verbi ndungen 26,29 ,30 -----	1-16

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

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

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. August 2011	26/08/2011

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 Ki eman , Andrea
--	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/061335

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005086661 A2	22-09-2005	AR 048306 AI	19-04-2006
		AU 2005220728 AI	22-09-2005
		BR PI0508098 A	17-07-2007
		CA 2558585 AI	22-09-2005
		CN 1946666 A	11-04-2007
		EA 200601388 AI	27-02-2007
		EC SP066887 A	24-11-2006
		EP 1737809 A2	03-01-2007
		IS 8542 A	27-09-2006
		JP 2007525516 A	06-09-2007
		KR 20070004769 A	09-01-2007
		MA 28466 B1	01-03-2007
		US 2006004012 AI	05-01-2006
		US 2007142384 AI	21-06-2007
WO 2009039943 AI	02-04-2009	AR 068479 AI	18-11-2009
		AU 2008303976 AI	02-04-2009
		CA 2700028 AI	02-04-2009
		CN 101796017 A	04-08-2010
		CO 6260062 A2	22-03-2011
		EP 2203416 AI	07-07-2010
		JP 2010539199 A	16-12-2010
		KR 20100061692 A	08-06-2010
		MA 31710 B1	01-09-2010
		NZ 584049 A	27-05-2011
		US 2010261645 AI	14-10-2010
		UY 31350 AI	30-04-2009
		ZA 201001015 A	27-10-2010