

(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  
29. Dezember 2011 (29.12.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2011/161030 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 209/34 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)  
C07D 265/36 (2006.01) A61K 31/4704 (2006.01)  
C07D 277/68 (2006.01) A61K 31/538 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/428 (2006.01)  
C07D 215/227 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/060177

(22) Internationales Anmeldedatum:  
20. Juni 2011 (20.06.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10305662.8 21. Juni 2010 (21.06.2010) EP

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KEIL, Stefanie** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **DEFOSSA, Elisabeth** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **DIETRICH, Viktoria** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926

Frankfurt am Main (DE). **STENGELIN, Siegfried** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HERLING, Andreas** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HASCHKE, Guido** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KLABUNDE, Thomas** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

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

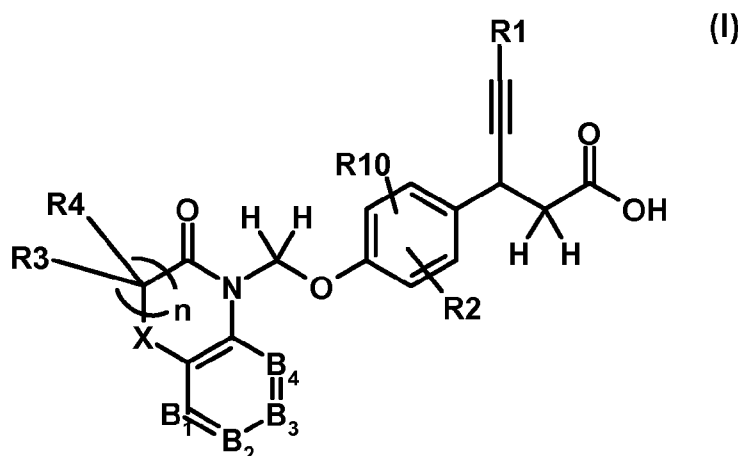
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: HETEROCYCLIC SUBSTITUTED METHOXYPHENYL DERIVATIVES HAVING AN OXO GROUP, METHOD FOR PRODUCING SAME, AND USE THEREOF AS GPR40 RECEPTOR MODULATORS

(54) Bezeichnung : HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE METHOXYPHENYLDERIVATE MIT OXOGRUPPE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS GPR40 REZEPTOR MODULATOREN



(57) Abstract: The invention relates to heterocyclic substituted methoxyphenyl derivatives having an oxo group, and to the physiologically compatible salts thereof. The invention relates to compounds of formula (I), where R1, R2, R3, R4, R10, X, n, B1, B2, B3 and B4 have the meanings indicated, and to the physiologically compatible salts thereof. The compounds are suitable, for example, for treating diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft heterocyclisch substituierte Methoxyphenyllderivate mit Oxogruppe, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin R1, R2, R3, R4, R10, X, n, B1, B2, B3 und B4 die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Diabetes.

WO 2011/161030 A1



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).

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

**Veröffentlicht:**

— *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

## Beschreibung

HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE METHOXYPHENYLDERIVATE MIT OXOGRUPPE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ALS GPR40 REZEPTOR MODULATOREN

5

Die Erfindung betrifft heterocyclisch substituierte Methoxyphenylderivate mit Oxogruppe, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

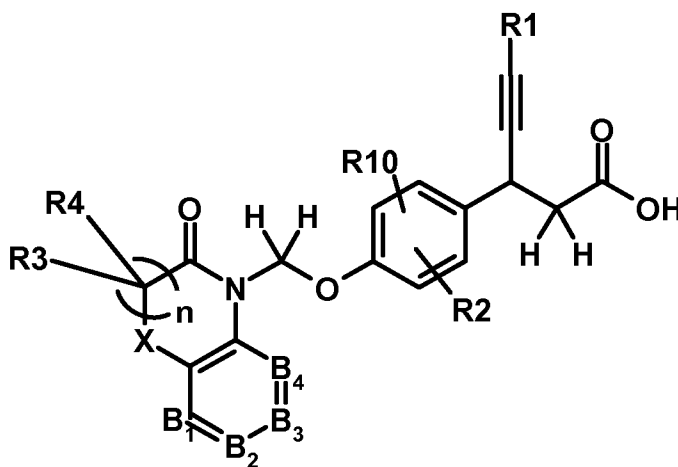
10

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die 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

15 finden, die den GPR40 Rezeptor aktivieren und so zur Behandlung von Hyperglykämie und von Diabetes geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,

20



I

worin bedeuten

R1 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei der Alkylrest, Alkylenrest und Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

5

R2, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

X eine Bindung, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-,  
-OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO-, -SOCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -N(R<sub>11</sub>)-;

10

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;

R3, R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei der Alkylrest, Alkylenrest und  
Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

15

R9 H, F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-  
NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl, CON((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, 4 bis12-  
gliedriger Heterocyclus, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylrest, (C<sub>3</sub>-  
C<sub>10</sub>)-Cycloalkylrest, 4 bis12-gliedriger Heterocyclusrest einfach oder  
mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SF<sub>5</sub>;

20

25

R11 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

n 0, 1, 2;

30 und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5 R1 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei der Alkylrest, Alkylenrest und Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

10 R2, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

X eine Bindung, -O-, -S-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

15 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;

R3, R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei der Alkylrest, Alkylenrest und Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

20 R9 H, F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylrest, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest einfach oder  
25 mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SF<sub>5</sub>;

n 0, 1;

30 und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

5 R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

R2 H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

10 R10 H;

X eine Bindung, -O-, -S-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

15 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;

R3, R4 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

20 R9 H, F, Cl, Br, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F;

n 0, 1;

25 und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

30

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

R2 H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

5 R10 H;

X eine Bindung, -O-, -S-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;

10

R3, R4 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

15 R9 H, F, Cl, Br, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F;

n 0, 1;

20 und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

25

R1 CH<sub>3</sub>;

R2 H;

30 R10 H;

X eine Bindung;

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander –N- oder –C(R<sub>9</sub>);

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,;

5

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sub>9</sub> H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> ;

10

n 0, 1;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

15

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

R<sub>1</sub> CH<sub>3</sub>;

20

R<sub>2</sub> H;

R<sub>10</sub> H;

25

X –O-;

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander –N- oder –C(R<sub>9</sub>),

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,;

30

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;



R9 H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> ;

n 0, 1;

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 CH<sub>3</sub>;

R2 H;

15

R10 H;

X -S-;

20 B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R9),

R3, R4 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

25

R9 H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> ;

n 0, 1;

30

und deren physiologisch verträgliche Salze. Eine weitere Ausführungsform betrifft Verbindungen der Formel I, worin ein oder mehrere Reste die folgenden Bedeutungen haben:

5 R1 CH<sub>3</sub>;

R2 H;

R10 H;

10

X -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>),

15 R3, R4 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

20 R9 H, F, Cl, Br, CF<sub>3</sub> ;

n 0, 1;

und deren physiologisch verträgliche Salze.

25

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

30 Die Alkylreste in den Resten R1, R2, R3, R4, R7, R8, R9, R10 und R11 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

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

- 5 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. auf chromatographischem Weg.
- 10 Die vorliegende Erfindung umfasst alle möglichen tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

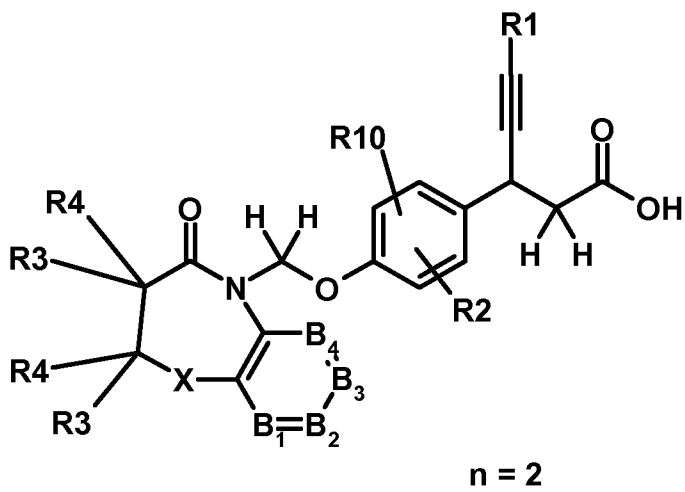
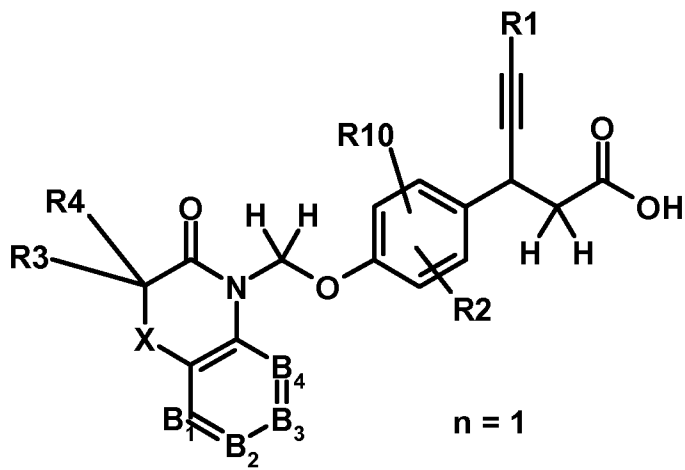
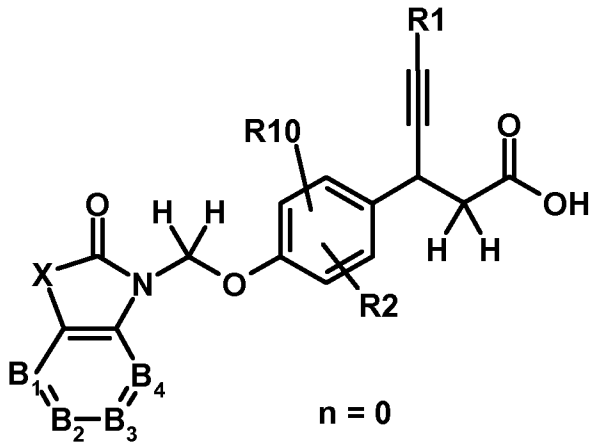
Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für  
15 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen.

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

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

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

Die Verbindungen der Formel I besitzen mit n gleich 0 , 1 oder 2 folgende Strukturen:



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.

5

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

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

10

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

15

Geeignete "Heterocyclen" bzw. "heterocyclische Reste" sind Acridinyl, Azepanyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazoliny, Chinolinyl, 4H-Chinoliziny, Chinoxaliny, Chinuclidiny, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 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, Indolinyl, Indoliziny, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridiny, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidiny, Oxazolyl, Oxazolidiny, Pyrimidinyl, Phenanthridiny, Phenanthroliny, Phenaziny, Phenothiaziny, Phenoxathiiny, Phenoxaziny, Phthalaziny, Piperaziny, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyraziny, Pyroazolidiny, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridaziny, Pyridooxazole,

25

30

Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzooxazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzothiazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzoimidazol-2-yl, 4,5,6,7-Tetrahydro-pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl, Tetrahydrofuranlyl, Tetrahydropyranlyl,

5 Tetrahydroisochinolinylyl, Tetrahydrochinolinylyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazinyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolo[4,5-b]pyridinyl, Thieno[2,3-d]thiazol-2-yl, Tropanyl und Xanthenyl.

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

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

Die Verbindung(en) der Formel I können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen  
15 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  
20 Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im Allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute  
25 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. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können  
30 beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem

verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides  
5 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  
10 pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale,  
15 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  
20 dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

25 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  
30 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  
5 beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat,  
10 gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

15

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

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



Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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:  
25 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  
30 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  
5 2006, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus<sup>®</sup> (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder Levemir<sup>®</sup> (insulin detemir), Humalog<sup>(R)</sup> (Insulin Lispro), Insulin Degludec, Insulin Aspart, poly-Ethylen-glycosidiertes (PEGyliertes) Insulin Lispro wie in WO2009152128 beschrieben, Humulin<sup>(R)</sup>, VIAject<sup>™</sup>, SuliXen<sup>(R)</sup>,  
10 VIAject<sup>™</sup> oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera<sup>®</sup>, Nasulin<sup>™</sup>, oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn<sup>™</sup> (Generex Biotechnology) oder Technosphere<sup>(R)</sup> Insulin (MannKind) oder Cobalamin<sup>™</sup> orales Insulin oder ORMD-0801 oder Insuline oder Insulinvorstufen (insulin  
15 precursors), wie sie in WO2007128815, WO2007128817, WO2008034881, WO2008049711, WO2008145721, WO2009034117, WO2009060071, WO2009133099 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 WO2009121884  
20 beschrieben sind;

GLP-1-Derivate und GLP-1 Agonisten wie z.B. Exenatide oder spezielle Zubereitungen davon, wie sie z.B. in WO2008061355, WO2009080024, WO2009080032 beschrieben sind, Liraglutide, Taspoglutide (R-1583), Albiglutide, Lixisenatide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 von Novo Nordisk  
25 A/S, in WO 01/04156 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-0010, BIM-51077 (R-1583, ITM-077), PC-DAC:Exendin-4 (ein Exendin-4 Analogon, welches kovalent an rekombinantes menschliches Albumin gebunden ist), biotinyliertes Exendin (WO2009107900), eine  
30 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. Sci. USA 104 (2007) 943 beschrieben sind, solche wie sie in  
5 WO2006124529, WO2007124461, WO2008062457, WO2008082274, WO2008101017, WO2008081418, WO2008112939, WO2008112941, WO2008113601, WO2008116294, WO2008116648, WO2008119238,  
10 WO2008148839, US2008299096, WO2008152403, WO2009030738, WO2009030771, WO2009030774, WO2009035540, WO2009058734, WO2009111700, WO2009125424, WO2009129696, WO2009149148 beschrieben sind, Peptide wie z.B. Obinipitide (TM-30338), oral wirksame GLP-1 Analoga (z.B. NN9924 von Novo Nordisk), Amylinrezeptor Agonisten, wie sie z.B. in  
15 WO2007104789, WO2009034119 beschrieben sind, Analoga des humanen GLP-1, wie sie in WO2007120899, WO2008022015, WO2008056726 beschrieben sind, chimäre pegylierte Peptide, die sowohl GLP-1- wie auch Glucagonreste enthalten und wie sie z.B. in WO2008101017, WO2009155257, WO2009155258 beschrieben sind, glycosylierte GLP-1 Derivate wie sie in WO2009153960 beschrieben sind, sowie oral  
20 wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

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

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

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

Antidiabetika umfassen auch Agonisten des Glukose-abhängigen insulinotropen Polypeptids (GIP) Rezeptors wie sie z.B. in WO2006121860 beschrieben sind.

Antidiabetika umfassen auch das Glukose-abhängige insulinotrope Polypeptid (GIP) wie auch analoge Verbindungen wie sie z.B. in WO2008021560, WO2010016935, WO2010016936, WO2010016938, WO2010016940, WO2010016944 beschrieben sind.

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

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

- 10 Antidiabetika umfassen auch Analoga und Derivate des Fibroblastenwachstumsfaktors 21 (FGF-21, fibroblast growth factor 21) wie sie z.B. in WO2009149171, WO2010006214 beschrieben sind.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulfonylharnstoffe,

- 15 Biguanidine,  
Meglitinide,  
Oxadiazolidindione,  
Thiazolidindione,  
PPAR- und RXR-Modulatoren,  
20 Glukosidase-Inhibitoren,  
Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,  
Glucagonrezeptor-Antagonisten,  
Glukokinaseaktivatoren,  
Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase,  
25 Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),  
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),  
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, 2513.2518, bei J. B. Hansen et

- al, *Current Medicinal Chemistry* **11**, 2004, 1595-1615, bei T. M. Tagmose et al., *J. Med. Chem.* **47**, 2004, 3202-3211 oder bei M. J. Coghlan et al., *J. Med. Chem.* **44**, 2001, 1627-1653 beschrieben sind, oder diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden,
- 5 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,
- 10 Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption, Modulatoren der natrium-abhängigen Glukosetransporter 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2), Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 $\beta$ -HSD1), Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B),
- 15 Nikotinsäurerezeptoragonisten, Inhibitoren der hormon-sensitiven bzw. endothelialen Lipasen, Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) oder Inhibitoren der GSK-3 beta.
- Weiterhin sind umfasst den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie
- 20 antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Farnesoid X Rezeptor (FXR) Modulatoren, Fibrate, Cholesterinresreptionsinhibitoren,
- 25 CETP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, MTP-Inhibitoren, Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR  $\gamma$  Agonisten), Sigma-1 Rezeptorantagonisten,
- 30 Antagonisten des Somatostatin 5 Rezeptors (SST5 Rezeptor); Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern und 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-113715 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 Glimepirid oder solche Zubereitungen wie sie z.B. in EP2103302 beschrieben sind, verabreicht.

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

30

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

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

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
15 Kombination mit einem PPAR gamma Agonisten, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (Rivoglitazon), DRL-17564, DRF-2593 (Balaglitazon), INT-131, T-2384 oder solchen, wie sie in WO2005086904, WO2007060992, WO2007100027, WO2007103252, WO2007122970, WO2007138485, WO2008006319, WO2008006969, WO2008010238,  
20 WO2008017398, WO2008028188, WO2008066356, WO2008084303, WO2008089461-WO2008089464, WO2008093639, WO2008096769, WO2008096820, WO2008096829, US2008194617, WO2008099944, WO2008108602, WO2008109334, WO2008110062, WO2008126731, WO2008126732, WO2008137105, WO2009005672, WO2009038681,  
25 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  
30 mit Metformin Hydrochlorid, verabreicht.

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

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
10 Kombination mit einem PPAR alpha Agonisten bzw. gemischten PPAR alpha/PPAR 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,  
15 WO2007103252, JP2007246474, WO2007118963, WO2007118964, WO2007126043, WO2008006043, WO2008006044, WO2008012470, WO2008035359, WO2008087365, WO2008087366, WO2008087367, WO2008117982, JP2009023975, WO2009033561, WO2009047240, WO2009072581, WO2009080248, WO2009080242, WO2009149819, WO2009149820, WO2009147121,  
20 WO2009153496, WO2010008299, WO2010014771 beschrieben sind, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. Naveglitazar, Aleglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE  
25 0847, CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat), MBX-213, KY-201, BMS-759509 oder wie in WO 00/64888, WO 00/64876, WO03/020269, WO2004024726, WO2007099553, US2007276041, WO2007085135, WO2007085136, WO2007141423, WO2008016175, WO2008053331, WO2008109697, WO2008109700, WO2008108735, WO2009026657, WO2009026658, WO2009149819,  
30 WO2009149820 oder in J.P.Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 beschrieben, verabreicht.



- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem PPAR delta Agonisten, wie z.B. GW-501516 oder wie sie in WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-  
WO2007039178, WO2007071766, WO2007101864, US2007244094,  
5 WO2007119887, WO2007141423, US2008004281, WO2008016175,  
WO2008066356, WO2008071311, WO2008084962, US2008176861,  
WO2009012650, US2009137671, WO2009080223, WO2009149819,  
WO2009149820, WO2010000353 beschrieben sind, verabreicht.
- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in 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.
- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma Agonisten/Antagonisten verabreicht.
- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
20  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose oder solchen, wie sie z.B. in  
WO2007114532, WO2007140230, US2007287674, US2008103201, WO2008065796,  
WO2008082017, 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  
25 solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31,  
WO2005067932, WO2008062739, WO2008099000, WO2008113760,  
WO2009016118, WO2009016119, WO2009030715, WO2009045830,  
WO2009045831, WO2009127723 beschrieben, verabreicht.
- 30 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Interaktion der Leberglykogenphosphorylase mit dem Protein

PPP1R3 (GL-Untereinheit der Glykogen-assoziierten Proteinphosphatase 1 (PP1)), wie z.B. in WO2009030715 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
5 Glucagon-Rezeptor-Antagonisten, wie z.B. A-770077 oder NNC-25-2504 oder wie in  
WO2004100875, WO2005065680, WO2006086488, WO2007047177,  
WO2007106181, WO2007111864, WO2007120270, WO2007120284,  
WO2007123581, WO2007136577, WO2008042223, WO2008098244,  
WO2009057784, WO2009058662, WO2009058734, WO2009110520,  
10 WO2009120530, WO2009140342, WO2010019828 beschrieben, verabreicht.

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.

15

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Aktivatoren der Glukokinase, wie z. B. LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 oder solchen wie sie z. B. in WO2004072031, WO2004072066,  
WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923,  
20 WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649,  
WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814,  
WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365,  
WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345,  
WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847,  
25 WO2007061923, WO2007075847, WO2007089512, WO2007104034,  
WO2007117381, WO2007122482, WO2007125103, WO2007125105,  
US2007281942, WO2008005914, WO2008005964, WO2008043701,  
WO2008044777, WO2008047821, US2008096877, WO2008050117,  
WO2008050101, WO2008059625, US2008146625, WO2008078674,  
30 WO2008079787, WO2008084043, WO2008084044, WO2008084872,  
WO2008089892, WO2008091770, WO2008075073, WO2008084043,  
WO2008084044, WO2008084872, WO2008084873, WO2008089892,

WO2008091770, JP2008189659, WO2008104994, WO2008111473, WO2008116107,  
WO2008118718, WO2008120754, US2008280875, WO2008136428,  
WO2008136444, WO2008149382, WO2008154563, WO2008156174,  
WO2008156757, US2009030046, WO2009018065, WO2009023718,  
5 WO2009039944, WO2009042435, WO2009046784, WO2009046802,  
WO2009047798, WO2009063821, WO2009081782, WO2009082152,  
WO2009083553, WO2009091014, US2009181981, WO2009092432,  
WO2009099080, WO2009106203, WO2009106209, WO2009109270,  
WO2009125873, WO2009127544, WO2009127546, WO2009128481,  
10 WO2009133687, WO2009140624, WO2010013161, WO2010015849,  
WO2010018800 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
Inhibitor der Glukoneogenese, wie sie z. B. in FR-225654, WO2008053446  
15 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  
(MB-06322) oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO2006023515,  
20 WO2006104030, WO2007014619, WO2007137962, WO2008019309,  
WO2008037628, WO2009012039, EP2058308, WO2009068467, WO2009068468  
beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
25 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.  
30 in WO2004101528 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), wie z. B. Vildagliptin (LAF-237), Sitagliptin (MK-0431), Sitagliptin Phosphat, Saxagliptin (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200 (Melogliptin), GW-  
5 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,  
10 WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006085685, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, US2006890898, US2006803357, US2006303661,  
15 WO2007015767 (LY-2463665), WO2007024993, WO2007029086, WO2007063928, WO2007070434, WO2007071738, WO2007071576, WO2007077508, WO2007087231, WO2007097931, WO2007099385, WO2007100374, WO2007112347, WO2007112669, WO2007113226, WO2007113634, WO2007115821, WO2007116092, US2007259900, EP1852108, US2007270492,  
20 WO2007126745, WO2007136603, WO2007142253, WO2007148185, WO2008017670, US2008051452, WO2008027273, WO2008028662, WO2008029217, JP2008031064, JP2008063256, WO2008033851, WO2008040974, WO2008040995, WO2008060488, WO2008064107, WO2008066070, WO2008077597, JP2008156318, WO2008087560, WO2008089636, WO2008093960,  
25 WO2008096841, WO2008101953, WO2008118848, WO2008119005, WO2008119208, WO2008120813, WO2008121506, WO2008130151, WO2008131149, WO2009003681, WO2009014676, WO2009025784, WO2009027276, WO2009037719, WO2009068531, WO2009070314, WO2009065298, WO2009082134, WO2009082881, WO2009084497,  
30 WO2009093269, WO2009099171, WO2009099172, WO2009111239, WO2009113423, WO2009116067, US2009247532, WO2010000469, WO2010015664 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.

5

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

10 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,

15 verabreicht.

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 WO2007128801 beschrieben, verabreicht.

20

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 WO2009121945 beschrieben, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit einem GPR-119-Agonisten, wie z.B. in WO2009123992 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einer  
30 Kombination eines DPP-IV-Inhibitors mit Miglitol, wie z.B. in WO2009139362 beschrieben, verabreicht.

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

- 5 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),  
10 oder solchen wie sie in WO2007026761, WO2008045484, US2008194617, WO2009109259, WO2009109341 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.

- 15 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,  
20 SGLT2), wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226, SGL-5083, SGL-5085, SGL-5094, ISIS-388626, Sergliflozin, Dapagliflozin oder Remogliflozin Etanobat, Canagliflozin oder wie sie z. B. in WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224,  
25 WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895, WO2007080170, WO2007093610, WO2007126117, WO2007128480, WO2007129668, US2007275907, WO2007136116, WO2007143316, WO2007147478, WO2008001864, WO2008002824, WO2008013277, WO2008013280,  
30 WO2008013321, WO2008013322, WO2008016132, WO2008020011, JP2008031161, WO2008034859, WO2008042688, WO2008044762, WO2008046497, WO2008049923, WO2008055870, WO2008055940, WO2008069327,

WO2008070609, WO2008071288, WO2008072726, WO2008083200,  
WO2008090209, WO2008090210, WO2008101586, WO2008101939,  
WO2008116179, WO2008116195, US2008242596, US2008287529, WO2009026537,  
WO2009049731, WO2009076550, WO2009084531, WO2009096503,  
5 WO2009100936, WO2009121939, WO2009124638, WO2009128421,  
WO2009135673, WO2010009197, WO2010018435, WO2010018438 oder von A. L.  
Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind,  
verabreicht.

10 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 WO2009091082 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
15 Stimulator des Glukosetransports, wie z.B. in WO2008136392, WO2008136393  
beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11 $\beta$ -HSD1), wie z. B.  
20 BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739, INCB-20817, DIO-92 ((-)-Ketoconazol) oder  
solche, wie sie z. B. in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782,  
WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980,  
WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208,  
WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264,  
25 WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351,  
WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896,  
WO2005016877, WO2005063247, WO2005097759, WO2006010546,  
WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804,  
WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952,  
30 WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329,  
WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423,  
WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795,

WO2006136502, WO2006138508, WO2006138695, WO2006133926,  
WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007029021,  
WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810, WO2007057768,  
WO2007058346, WO2007061661, WO2007068330, WO2007070506,  
5 WO2007087150, WO2007092435, WO2007089683, WO2007101270,  
WO2007105753, WO2007107470, WO2007107550, WO2007111921,  
US2007207985, US2007208001, WO2007115935, WO2007118185, WO2007122411,  
WO2007124329, WO2007124337, WO2007124254, WO2007127688,  
WO2007127693, WO2007127704, WO2007127726, WO2007127763,  
10 WO2007127765, WO2007127901, US2007270424, JP2007291075, WO2007130898,  
WO2007135427, WO2007139992, WO2007144394, WO2007145834.  
WO2007145835, WO2007146761, WO2008000950, WO2008000951,  
WO2008003611, WO2008005910, WO2008006702, WO2008006703,  
WO2008011453, WO2008012532, WO2008024497, WO2008024892,  
15 WO2008032164, WO2008034032, WO2008043544, WO2008044656,  
WO2008046758, WO2008052638, WO2008053194, WO2008071169,  
WO2008074384, WO2008076336, WO2008076862, WO2008078725,  
WO2008087654, WO2008088540, WO2008099145, WO2008101885,  
WO2008101886, WO2008101907, WO2008101914, WO2008106128,  
20 WO2008110196, WO2008119017, WO2008120655, WO2008127924,  
WO2008130951, WO2008134221, WO2008142859, WO2008142986,  
WO2008157752, WO2009001817, WO2009010416, WO2009017664,  
WO2009020140, WO2009023180, WO2009023181, WO2009023664,  
WO2009026422, WO2009038064, WO2009045753, WO2009056881,  
25 WO2009059666, WO2009061498, WO2009063061, WO2009070497,  
WO2009074789, WO2009075835, WO2009088997, WO2009090239,  
WO2009094169, WO2009098501, WO2009100872, WO2009102428,  
WO2009102460, WO2009102761, WO2009106817, WO2009108332,  
WO2009112691, WO2009112845, WO2009114173, WO2009117109,  
30 US2009264401, WO2009118473, WO2009131669, WO2009132986,  
WO2009134384, WO2009134387, WO2009134392, WO2009134400,



WO2009135581, WO2009138386, WO2010006940, WO2010010157,  
WO2010010174, WO2010011917 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
5 Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP-1B), wie sie z. B. in  
WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295,  
WO2005116003, WO2005116003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4,  
WO2007009911, WO2007028145, WO2007067612-615, WO2007081755,  
WO2007115058, US2008004325, WO2008033455, WO2008033931,  
10 WO2008033932, WO2008033934, WO2008089581, WO2008148744,  
WO2009032321, WO2009109999, WO2009109998 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 WO2010014613  
15 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination  
mit Beta 3-Agonisten (auch Beta-3 Adrenoceptor Agonisten genannt), wie z.B. in  
Physiol. Behav. 2004 Sep 15;82(2-3):489-96, J Clin Invest (1998) 101: 2387-93, Curr.  
20 Pharma. Des.2001 Sep;7(14):1433-49., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters  
Band 14, Ausgabe 13, 5 Juli 2004, Seiten 3525-3529 (BMS-201620) beschrieben sind,  
verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit einem Agonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten; NAR-  
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 WO2004041274, WO2006045565, WO2006045564,  
30 WO2006069242, WO2006085108, WO2006085112, WO2006085113,  
WO2006124490, WO2006113150, WO2007002557, WO2007017261,  
WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532,

WO2007092364, WO2007120575, WO2007134986, WO2007150025,  
WO2007150026, WO2008016968, WO2008051403, WO2008086949,  
WO2008091338, WO2008097535, WO2008099448, US2008234277, WO2008127591  
beschrieben sind, verabreicht.

5

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-  
15 0524A (Laropiprant) und mit Simvastatin verabreicht.

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  
20 WO2008039882 beschrieben sind, verabreicht.

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  
WO2009149056 beschrieben, verabreicht.

25

Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
Kombination mit einem Agonisten des GPR116, 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 WO2007013689, WO2007033002,

WO2007106469, US2007265332, WO2007123225, WO2007131619,  
WO2007131620, WO2007131621, US2007265332, WO2007131622,  
WO2007136572, WO2008001931, WO2008030520, WO2008030618,  
WO2008054674, WO2008054675, WO2008066097, US2008176912,  
5 WO2008130514, WO2009038204, WO2009039942, WO2009039943,  
WO2009048527, WO2009054479, WO2009058237, WO2009111056,  
WO2010012650 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
10 Modulatoren des GPR119 (G-Protein-gekoppelter Glukose-abhängiger insulinotroper  
Rezeptor), wie z.B. PSN-119-1, PSN-821, PSN-119-2, MBX-2982 oder solchen wie sie  
z. B. in WO2004065380, WO2005061489 (PSN-632408), WO2006083491,  
WO2007003960-62 und WO2007003964, WO2007035355, WO2007116229,  
WO2007116230, WO2008005569, WO2008005576, WO2008008887,  
15 WO2008008895, WO2008025798, WO2008025799, WO2008025800,  
WO2008070692, WO2008076243, WO200807692, WO2008081204, WO2008081205,  
WO2008081206, WO2008081207, WO2008081208, WO2008083238,  
WO2008085316, WO2008109702, WO2008130581, WO2008130584,  
WO2008130615, WO2008137435, WO2008137436, WO2009012275,  
20 WO2009012277, WO2009014910, WO2009034388, WO2009038974,  
WO2009050522, WO2009050523, WO2009055331, WO2009105715,  
WO2009105717, WO2009105722, WO2009106561, WO2009106565,  
WO2009117421, WO2009125434, WO2009126535, WO2009129036,  
US2009286812, WO2009143049, WO2009150144, WO2010001166,  
25 WO2010004343, WO2010004344, WO2010004345, WO2010004346,  
WO2010004347, WO2010004348, WO2010008739, WO2010006191,  
WO2010009183, WO2010009195, WO2010009207, WO2010009208,  
WO2010014593 beschrieben sind, verabreicht.

30 Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination  
mit Modulatoren des GPR120, wie sie z.B. in EP1688138, WO2008066131,

WO2008066131, WO2008103500, WO2008103501, WO2008139879,  
WO2009038204, WO2009147990, WO2010008831 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

10

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase (HSL) und/oder Phospholipasen, wie z. B. in  
WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321,  
WO2007042178, WO2007119837, WO2008122352, WO2008122357,  
15 WO2009009287 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
Inhibitoren der endothelialen Lipase, wie z. B. in WO2007110216 beschrieben,  
verabreicht.

20

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

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
Myricitrin, einem Lipase-Inhibitor (WO2007119827), verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in  
30 US2005222220, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403,  
WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023,  
WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075,

- WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117,  
WO2007073117, WO2007083978, WO2007120102, WO2007122634,  
WO2007125109, WO2007125110, US2007281949, WO2008002244,  
WO2008002245, WO2008016123, WO2008023239, WO2008044700,  
5 WO2008056266, WO2008057940, WO2008077138, EP1939191, EP1939192,  
WO2008078196, WO2008094992, WO2008112642, WO2008112651,  
WO2008113469, WO2008121063, WO2008121064, EP-1992620, EP-1992621,  
EP1992624, EP-1992625, WO2008130312, WO2009007029, EP2020232,  
WO2009017452, WO2009035634, WO2009035684, WO2009038385,  
10 WO2009095787, WO2009095788, WO2009095789, WO2009095792,  
WO2009145814, US2009291982, WO2009154697, WO2009156857,  
WO2009156859, WO2009156860, WO2009156861, WO2009156863,  
WO2009156864, WO2009156865, WO2010013168, WO2010014794 beschrieben.
- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
Inhibitor der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK), wie z.B. solchen, wie in  
WO2004074288 beschrieben, verabreicht.
- Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
20 Inhibitor der Phosphoinositidkinase-3 (PI3K), wie z.B. solchen, wie in WO2008027584,  
WO2008070150, WO2008125833, WO2008125835, WO2008125839,  
WO2009010530, WO2009026345, WO2009071888, WO2009071890,  
WO2009071895 beschrieben, verabreicht.
- 25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
Inhibitor der Serum/Glucocorticoid regulierten Kinase (SGK), wie z. B. in  
WO2006072354, WO2007093264, WO2008009335, WO2008086854,  
WO2008138448 beschrieben, verabreicht.
- 30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem  
Modulator des Glucocorticoidrezeptors, wie z. B. in WO2008057855, WO2008057856,  
WO2008057857, WO2008057859, WO2008057862, WO2008059867,

WO2008059866, WO2008059865, WO2008070507, WO2008124665,  
WO2008124745, WO2008146871, WO2009015067, WO2009040288,  
WO2009069736, WO2009149139 beschrieben, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator des Mineralocorticoidrezeptors (MR), wie z. B. Drospirenone, oder solchen wie sie in WO2008104306, WO2008119918 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, WO2008125945 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 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, WO2008016278, WO2008016730,  
WO2008020607, WO2008083124, WO2008136642, WO2009019445,  
20 WO2009019446, WO2009019600, WO2009028891, WO2009065131,  
WO2009076631, WO2009079921, WO2009100130, WO2009124636,  
WO2009135580, WO2009152909 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 WO2007112914, WO2007149865  
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  
30 z.B. in WO2007104053, WO2007115822, WO2008008547, WO2008075741  
beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022057, WO2004022553, WO2005097129, WO2005113544, US2007244140, WO2008099072, WO2008099073,  
5 WO2008099073, WO2008099074, WO2008099075, WO2009056693, WO2009075277, WO2009089042, WO2009120801 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 WO2008016131, WO2009123986 beschrieben sind, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGC0A-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, WO2007095174, WO2007140174,  
25 WO2007140183, WO2008000643, WO2008002573, WO2008025539, WO2008025540, JP2008214222, JP2008273847, WO2008157270, US2008299118, US2008300235, WO2009005998, WO2009012125, WO2009027264, WO2009062874, US2009131409, US2009137554, US2009163552, WO2009127321, EP2128158 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, WO2008041003, WO2008049047, WO2008065754,  
WO2008073825, US2008242677, WO2009020683, US2009030082, WO2009021868,  
US2009069373, WO2009024550, WO2009040289, WO2009086123,  
WO2009086129, WO2009086130, WO2009086138, WO2009107387,  
5 US2009247587, WO2009133692, WO2008138438, WO2009144961, WO2009150109  
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<sup>TM</sup>),  
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<sup>TM</sup>) und  
einem HMGCoA 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 WO2009090210 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 WO2006017257 (Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) oder wie in WO2002050060, WO2002050068, WO2004000803, WO2004000804, WO2004000805, WO2004087655, WO2004097655, WO2005047248,  
15 WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163, WO2007059871, US2007232688, WO2007126358, WO2008033431, WO2008033465,  
20 WO2008052658, WO2008057336, WO2008085300, WO2008104875, US2008280836, WO2008108486 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem NPC1L1-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 Diphenylazetidinderivat, 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 Diphenylazetidinderivat, 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 Squalensynthase-  
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 (WO2009090158) 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, WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2007088996,  
25 WO2007088999, US2007185058, US2007185113, US2007185154, US2007185182, WO2006097169, WO2007041494, WO2007090752, WO2007107243, WO2007120621, US2007265252, US2007265304, WO2007128568, WO2007132906, WO2008006257, WO2008009435, WO2008018529, WO2008058961, WO2008058967, WO2008059513, WO2008070496, WO2008115442,  
30 WO2008111604, WO2008129951, WO2008141077, US2009118287, WO2009062371, WO2009071509 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 WO00/61568), wie z.B. HMR 1741 oder solchen wie in DE 10 2005 033099.1 und DE  
5 10 2005 033100.9, 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 US20060199795, WO2007110237, WO2007127505, WO2008009407, WO2008067219, WO2008067222, FR2908310, WO2008091540, WO2008097976, US2009054304, WO2009026241, WO2009146772, WO2010014739, WO2010014836 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 WO2009011420 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 US2009176883, WO2009089083, WO2009144548 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren/Modulatoren des TRPV3 Kanals (TRP-Cation-Channel-V3), wie sie z.B. in  
30 WO2009084034, WO2009130560 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-201038, R-103757, AS-1552133, SLx-4090, AEGR-733, JTT-130 oder solchen wie in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423, WO2006113910, WO2007143164, WO2008049806,  
20 WO2008049808, WO2008090198, WO2008100423, WO2009014674 beschrieben, verabreicht.

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

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
30 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, WO2008095189, WO2009030746, WO2009030747, WO2009030750, WO2009030752, WO2009070130, WO2009081957, WO2009081957 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 WO2007063012, WO2007096251 (ST-3473), WO2008015081, US2008103182, WO2008074692, WO2008145596, WO2009019199, 15 WO2009156479, WO2010008473 beschrieben sind, verabreicht.

20

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, WO2009132978, WO2009132979 beschrieben sind, verabreicht.

25

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 WO2008031032, WO2008046071, WO2008083280, WO2008084300 beschrieben sind, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, TAK-475 (Lapaquistat Acetat) oder wie in WO2005077907, JP2007022943, WO2008003424, WO2008132846, WO2008133288, WO2009136396 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit ISIS-301012 (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 Kombination mit einem Stimulator des ApoA-1 Gens, wie er z.B. in WO2008092231  
10 beschrieben ist, verabreicht.

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

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, oder solchen wie in WO2005097738, WO2008020607 beschrieben, verabreicht.

- 20 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem HDL-Cholesterol-erhöhenden Agens, wie z.B. solchen wie sie in WO2008040651, WO2008099278, WO2009071099, WO2009086096, US2009247550 beschrieben sind, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ABCA1 Expressionsverstärker, wie sie z.B. in WO2006072393, WO2008062830, WO2009100326 beschrieben, verabreicht.

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

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

5

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

10 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. CVT-3619 oder solchen wie sie z.B. in EP1258247, EP1375508, WO2008028590, WO2008077050, WO2009050199, WO2009080197, WO2009100827, WO2009112155 beschrieben sind, verabreicht.

15

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

20 Bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Modulator der Adenosin A2A und/oder Adenosin A3 Rezeptoren, wie z.B. in WO2007111954, WO2007121918, WO2007121921, WO2007121923, WO2008070661, WO2009010871 beschrieben, verabreicht.

25 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 WO2008064788, WO2008064789, WO2009080198, WO2009100827, WO2009143992 beschrieben, verabreicht.

30 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, WO2009118759 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit  
5 Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC1 und/oder ACC2) wie z. B. solchen  
wie in WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814,  
WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691,  
WO2007095601-603, WO2007119833, WO2008065508, WO2008069500,  
WO2008070609, WO2008072850, WO2008079610, WO2008088688,  
10 WO2008088689, WO2008088692, US2008171761, WO2008090944, JP2008179621,  
US2008200461, WO2008102749, WO2008103382, WO2008121592,  
WO2009082346, US2009253725, JP2009196966, WO2009144554, WO2009144555,  
WO2010003624, WO2010002010 beschrieben, verabreicht.

15 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 WO2007100789) oder mit Modulatoren der mikrosomalen  
Acyl-CoA:Glycerol-3-Phosphat-Acyltransferase 4 (GPAT4, beschrieben in  
WO2007100833) oder mit Modulatoren der mitochondrialen Glycerol-3-Phosphat-O-  
20 Acyltransferase, beschrieben in WO2010005922, verabreicht.

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

25 Bei einer anderen Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination  
mit Inhibitoren der löslichen Epoxidhydrolase (sEH), wie sie z.B. in WO2008051873,  
WO2008051875, WO2008073623, WO2008094869, WO2008112022,  
WO2009011872, WO2009049154, WO2009049157, WO2009049165,  
WO2009073772, WO2009097476, WO2009111207, WO2009129508,  
30 WO2009151800 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 Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

5

NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A) oder Velneperit oder solche wie sie in WO2009110510 beschrieben sind;

10 NPY-5 Rezeptorantagonisten/-rezeptormodulatoren wie L-152804 oder die Verbindung „NPY-5-BY“ der Firma Banyu oder wie sie z. B. in WO2006001318, WO2007103295, WO2007125952, WO2008026563, WO2008026564, WO2008052769, WO2008092887, WO2008092888, WO2008092891, WO2008129007, WO2008134228, WO2009054434, WO2009095377, WO2009131096 beschrieben  
15 sind;

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

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

Peptid YY 3-36 (PYY3-36) oder analoge Verbindungen wie z. B. CJC-1682 (PYY3-36 konjugiert mit humanem Serum Albumin über Cys34) oder CJC-1643 (Derivat des PYY3-36, welches sich in vivo an Serum Albumin konjugiert) oder solche, wie sie in  
25 WO2005080424, WO2006095166, WO2008003947, WO2009080608 beschrieben sind;

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

30 Derivaten des Peptids Obestatin wie sie WO2006096847 beschrieben sind;

CB1R (Cannabinoid Rezeptor 1) Antagonisten/inverse Agonisten, wie z.B. Rimonabant, Surinabant (SR147778), SLV-319 (Ibipinabant), AVE-1625, Taranabant (MK-0364) oder Salze davon, Otenabant (CP-945,598), Rosonabant, V-24343 oder solche Verbindungen wie sie in z. B. EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632-64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, 5 WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, 10 WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, 15 WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006018662, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, 20 WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705, WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007018460, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737, 25 WO2007057687, WO2007062193, WO2007064272, WO2007079681, WO2007084319, WO2007084450, WO2007086080, EP1816125, US2007213302, WO2007095513, WO2007096764, US2007254863, WO2007119001, WO2007120454, WO2007121687, WO2007123949, US2007259934, WO2007131219, WO2007133820, WO2007136571, WO2007136607, 30 WO2007136571, US7297710, WO2007138050, WO2007139464, WO2007140385, WO2007140439, WO2007146761, WO2007148061, WO2007148062, US2007293509, WO2008004698, WO2008017381, US2008021031, WO2008024284,

WO2008031734, WO2008032164, WO2008034032, WO2008035356,  
WO2008036021, WO2008036022, WO2008039023, WO2998043544,  
WO2008044111, WO2008048648, EP1921072-A1, WO2008053341, WO2008056377,  
WO2008059207, WO2008059335, WO2008062424, WO2008068423,  
5 WO2008068424, WO2008070305, WO2008070306, WO2008074816,  
WO2008074982, WO2008075012, WO2008075013, WO2008075019,  
WO2008075118, WO2008076754, WO2008081009, WO2008084057, EP1944295,  
US2008090809, US2008090810, WO2008092816, WO2008094473, WO2008094476,  
WO2008099076, WO2008099139, WO2008101995, US2008207704,  
10 WO2008107179, WO2008109027, WO2008112674, WO2008115705,  
WO2008118414, WO2008119999, WO200812000, WO2008121257, WO2008127585,  
WO2008129157, WO2008130616, WO2008134300, US2008262066, US2008287505,  
WO2009005645, WO2009005646, WO2009005671, WO2009023292,  
WO2009023653, WO2009024819, WO2009033125, EP2042175, WO2009053548-  
15 WO2009053553, WO2009054923, WO2009054929, WO2009059264,  
WO2009073138, WO2009074782, WO2009075691, WO2009078498,  
WO2009087285, WO2009074782, WO2009097590, WO2009097995,  
WO2009097996, WO2009097998, WO2009097999, WO2009098000,  
WO2009106708, US2009239909, WO2009118473, US2009264436, US2009264476,  
20 WO2009130234, WO2009131814, WO2009131815, US2009286758,  
WO2009141532, WO2009141533, WO2009153569, WO2010003760,  
WO2010012437, WO2010019762 beschrieben sind;

Cannabinoid Rezeptor 1 / Cannabinoid Rezeptor 2 (CB1,/CB2) modulierende  
25 Verbindungen wie z.B. delta-9-Tetrahydrocannabivarin oder solchen wie sie z.B. in  
WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737, WO2007095513,  
WO2007096764, WO2007112399, WO2007112402, WO2008122618,  
WO2009007697, WO2009012227, WO2009087564, WO2009093018,  
WO2009095752, WO2009120660, WO2010012964 beschrieben sind;

30

Cannabinoid Rezeptor 2 (CB2) modulierende Verbindungen wie z.B. solchen wie sie  
z.B. in WO2008063625, WO2008157500, WO2009004171, WO2009032754,

WO2009055357, WO2009061652, WO2009063495, WO2009067613,  
WO2009114566 beschrieben sind;

Modulatoren der FAAH (fatty acid amide hydrolase) wie sie z.B. in WO2007140005,  
5 WO2008019357, WO2008021625, WO2008023720, WO2008030532,  
WO2008129129, WO2008145839, WO2008145843, WO2008147553,  
WO2008153752, WO2009011904, WO2009048101, WO2009084970,  
WO2009105220, WO2009109504, WO2009109743, WO2009117444,  
WO2009127944, WO2009138416, WO2009151991, WO2009152025,  
10 WO2009154785, WO2010005572, WO2010017079 beschrieben sind;

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (fatty acid synthase; FAS), wie sie z.B. in  
WO2008057585, WO2008059214, 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 WO2008120653, WO2009038021, WO2009044788,  
WO2009081789, WO2009099086 beschrieben sind;

20 Vanilloid-1-Rezeptor Modulatoren (Modulatoren des TRPV1), wie sie z.B. in  
WO2007091948, WO2007129188, WO2007133637, WO2008007780,  
WO2008010061, WO2008007211, WO2008010061, WO2008015335,  
WO2008018827, WO2008024433, WO2008024438, WO2008032204,  
WO2008050199, WO2008059339, WO2008059370, WO2008066664,  
25 WO2008075150, WO2008090382, WO2008090434, WO2008093024,  
WO2008107543, WO2008107544, WO2008110863, WO2008125295,  
WO2008125296, WO2008125337, , WO2008125342, WO2008132600,  
WO2008133973, WO2009010529, WO2009010824, WO2009016241,  
WO2009023539, WO2009038812, WO2009050348, WO2009055629,  
30 WO2009055749, WO2009064449, WO2009081222, WO2009089057,  
WO2009109710WO2009112677, WO2009112678, WO2009112679, WO2009121036,  
WO2009124551, WO2009136625, WO2010002209 beschrieben sind;

Modulatoren, Liganden, Antagonisten oder inverse Agonisten der Opioidrezeptoren, wie z.B. GSK-982 oder solche wie sie z.B. in WO2007047397, WO2008021849, WO2008021851, WO2008032156, WO2008059335, WO2008125348, 5 WO2008125349, WO2008142454, WO2009030962, WO2009103552, WO2009115257 beschrieben sind;

Modulatoren des „orphan opioid (ORL-1) receptor“ wie sie z.B. in US2008249122, WO2008089201 beschrieben sind;

10

Agonisten des Prostaglandinrezeptors, wie z.B. Bimatoprost oder solchen Verbindungen wie sie in WO2007111806 beschrieben sind;

MC4-Rezeptor Agonisten (Melanocortin-4 Rezeptor Agonisten, MC4R Agonisten wie 15 z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141, MK-0493 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, 20 WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2004089307, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, 25 WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894, WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052, JP2007131570, EP-1842846, WO2007096186, WO2007096763, WO2007141343, WO2008007930, WO2008017852, WO2008039418, WO2008087186, WO2008087187, WO2008087189, 30 WO2008087186-WO2008087190, WO2008090357, WO2008142319, WO2009015867, WO2009061411, US2009076029, US2009131465, WO2009071101,

US2009305960, WO2009144432, WO2009151383, WO2010015972 beschrieben sind;

MC4-Rezeptor Modulatoren (Melanocortin-4 Rezeptor Modulatoren) wie sie z.B. in  
5 WO2009010299, WO2009074157 beschrieben sind;

Orexin-Rezeptor 1 Antagonisten (OX1R Antagonisten), Orexin-Rezeptor 2  
Antagonisten (OX2R Antagonisten) oder gemischte OX1R/OX2R Antagonisten (z.B. 1-  
(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-  
10 A) oder solche, wie sie z. B. in WO200196302, WO200185693, WO2004085403,  
WO2005075458, WO2006067224, WO2007085718, WO2007088276,  
WO2007116374, WO2007122591, WO2007126934, WO2007126935,  
WO2008008517, WO2008008518, WO2008008551, WO2008020405,  
WO2008026149, WO2008038251, US2008132490, WO2008065626,  
15 WO2008078291, WO2008087611, WO2008081399, WO2008108991,  
WO2008107335, US2008249125, WO2008147518, WO2008150364,  
WO2009003993, WO2009003997, WO2009011775, WO2009016087,  
WO2009020642, WO2009058238, US2009186920, US2009203736, WO2009092642,  
WO2009100994, WO2009104155, WO2009124956, WO2009133522,  
20 WO2009156951, WO2010017260 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  
00/63208) oder solche, wie sie in WO200064884, WO2005082893, WO2005123716,  
25 US2005171181 (z.B. PF-00389027), WO2006107661, WO2007003804,  
WO2007016496, WO2007020213, WO2007049798, WO2007055418,  
WO2007057329, WO2007062999, WO2007065820, WO2007068620,  
WO2007068641, WO2007075629, WO2007080140, WO2007082840,  
WO2007088450, WO2007088462, WO2007094962, WO2007099423,  
30 WO2007100990, WO2007105053, WO2007106349, WO2007110364,  
WO2007115938, WO2007131907, WO2007133561, US2007270440,  
WO2007135111, WO2007137955, US2007281923, WO2007137968,

WO2007138431, WO2007146122, WO2008005338, WO2008012010,  
WO2008015125, WO2008045371, EP1757594, WO2008068173, WO2008068174,  
US20080171753, WO2008072703, WO2008072724, US2008188484, US2008188486,  
US2008188487, WO2008109333, WO2008109336, WO2008126886,  
5 WO2008154126, WO2008151957, US2008318952, WO2009003003,  
WO2009013195, WO2009036132, WO2009039431, WO2009045313,  
WO2009058300, WO2009063953, WO2009067401, WO2009067405,  
WO2009067406, US2009163464, WO2009100120, WO2009105206,  
WO2009121812, WO2009126782, WO2010011653, WO2010011657 beschrieben  
10 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 WO2008002816, WO2008002817, WO2008002818,  
WO2008002820 beschrieben sind;

Modulatoren des vesikulären Monoamintransporters 2 (vesicular monoamine  
20 transporter 2 (VMAT2)) wie sie z.B. in WO2009126305 beschrieben sind;

Histamin H4 Modulatoren wie sie z.B. in WO2007117399, US2009156613 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  
WO2007105113, WO2007133756, WO2008036541, WO2008036579,  
WO2008083070, WO2010015628, WO2010015655 beschrieben sind);

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

Urocortin-Agonisten;

Modulatoren des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie  
5 in JP2006111553, WO2002038543, WO2002038544, WO2007048840-843, WO2008015558, EP1947103, WO2008132162 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-0175, 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, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925,  
15 WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174, JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320, WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847, WO2007024004, WO2007039462,  
20 WO2007042660, WO2007042668, WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802, JP2007091649, WO2007092416; WO2007093363-366, WO2007114902, WO2007114916, WO2007141200, WO2007142217, US2007299062, WO2007146758, WO2007146759, WO2008001160, WO2008016811, WO2008020799, WO2008022979, WO2008038692,  
25 WO2008041090, WO2008044632, WO2008047544, WO2008061109, WO2008065021, WO2008068265, WO2008071646, WO2008076562, JP2008088120, WO2008086404, WO2008086409, US2008269110, WO2008140239, WO2009021740, US2009011994, US2009082359, WO2009041567, WO2009076387, WO2009089482, WO2009103478, WO2009119726, WO2009120655,  
30 WO2009123194, WO2009137270, WO2009146365, WO2009154132 beschrieben sind);



CCK-A (CCK-1) Modulatoren (wie z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180) oder solchen, wie sie in WO2005116034, WO2007120655, WO2007120688,  
5 WO2007120718, WO2008091631 beschrieben sind;

Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine) oder solchen wie sie in WO2007148341, WO2008034142, WO2008081477, WO2008120761,  
10 WO2008141081, WO2008141082, WO2008145135, WO2008150848,  
WO2009043834, WO2009077858 beschrieben sind;

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

15 gemischte Wiederaufnahmeinhibitoren wie z.B. DOV-21947 oder solche wie sie in WO2009016214, WO2009016215, WO2009077584, WO2009098208,  
WO2009098209, WO2009106769, WO2009109517, WO2009109518,  
WO2009109519, WO2009109608, WO2009145357, WO2009149258 beschrieben  
20 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  
25 (WO 01/09111);

gemischte Dopamin/Norepinephrin/Acetylcholin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Tesofensine) oder solchen wie sie z.B. in WO2006085118, WO2008150480  
beschrieben sind;

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

Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren wie sie z.B. in US2008076724, WO2009062318 beschrieben sind;

5 5-HT1A Rezeptor Modulatoren wie sie z.B. in WO2009006227, WO2009137679, WO2009137732 beschrieben sind;

5-HT2A Rezeptor Antagonisten wie sie z.B. in WO2007138343 beschrieben sind;

10 5-HT2C Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO200077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006004937, US2006025601, WO2006028961, WO2006077025, WO2006103511, WO2007028132, WO2007084622, US2007249709; WO2007132841,  
15 WO2007140213, WO2008007661, WO2008007664, WO2008009125, WO2008010073, WO2008108445, WO2009063991, WO2009063992, WO2009063993, WO2009079765 beschrieben sind);

5-HT6 Rezeptor Modulatoren, wie z.B. E-6837, BVT-74316, PF-3246799 oder PRX-  
20 07034 oder solche wie sie z.B. in WO2005058858, WO2007054257, WO2007107373, WO2007108569, WO2007108742-744, WO2008003703, WO2008027073, WO2008034815, WO2008054288, EP1947085, WO2008084491, WO2008084492, WO2008092665, WO2008092666, WO2008101247, WO2008110598, WO2008116831, WO2008116833, WO2008117169, WO2008136017,  
25 WO2008147812, EP2036888, WO2009013010, WO2009034581, WO2009053997, WO2009056632, WO2009073118, WO2009115515, WO2009135925, WO2009135927, WO2010000456, WO2010012806, EP2145887 beschrieben sind;

Agonisten des Estrogenrezeptors gamma (ERR Agonisten), wie sie z.B. in  
30 WO2007131005, WO2008052709 beschrieben sind;

Agonisten des Estrogenrezeptors alpha (ERR / ERR1 Agonisten), wie sie z.B. in WO2008109727 beschrieben sind;

5 Agonisten des Estrogenrezeptors beta (ERR $\beta$  Agonisten), wie sie z.B. in WO2009055734, WO2009100335, WO2009127686 beschrieben sind;

Sigma-1 Rezeptorantagonisten, wie sie z.B. in WO2007098953, WO2007098961, WO2008015266, WO2008055932, WO2008055933, WO2009071657 beschrieben sind;

10 Muscarin 3 Rezeptor (M3R) Antagonisten, wie sie z.B. in WO2007110782, WO2008041184 beschrieben sind;

Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten), wie sie z.B. in WO2008051404, WO2008051405, WO2008051406, WO2008073311 beschrieben sind;

15 Galanin-Rezeptor Antagonisten;

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

20 Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzylxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbonyl)-3,4-dihydro-1H-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, WO2007127457, 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 WO2006012577 (z.B. YIL-781 oder YIL-870), WO2007079239, WO2008092681, WO2008145749, WO2008148853, WO2008148854, WO2008148856, WO2009047558, WO2009071283, WO2009115503 beschrieben sind;

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

- 5 entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren (wie z.B. in WO2009128583 beschrieben);

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

10

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 WO2009019427, WO2009071658, WO2009071668, WO2009071677, WO2009071678, WO2009147211, WO2009147216, WO2009147219, WO2009147221 beschrieben sind;

- 20 DA-Agonisten (Bromocriptin, Bromocriptin Mesylat, Doprexin) oder solche wie sie in US2009143390 beschrieben sind;

Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569, WO2008107184, WO2009049428, WO2009125819);

- 25 Inhibitoren der Diacylglycerol O-Acyltransferasen (DGATs) wie z. B. BAY-74-4113 oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125, WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538, WO2007060140, JP2007131584, WO2007071966,  
30 WO2007126957, WO2007137103, WO2007137107, WO2007138304, WO2007138311, WO2007141502, WO2007141517, WO2007141538, WO2007141545, WO2007144571, WO2008011130, WO2008011131,

WO2008039007, WO2008048991, WO2008067257, WO2008099221,  
WO2008129319, WO2008141976, WO2008148840, WO2008148849,  
WO2008148851, WO2008148868, WO2009011285, WO2009016462,  
WO2009024821, US2009076275, WO2009040410, WO2009071483,  
5 WO2009081195, WO2009119534, WO2009126624, WO2009126861,  
WO2010007046, WO2010017040 beschrieben;

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

10

Inhibitoren der Fettsäuresynthase (FAS) wie z.B. C75 oder solchen, wie in  
WO2004005277, WO2008006113 beschrieben;

Inhibitoren der Stearoyl-CoA delta9 Desaturase (SCD1) wie sie z.B. in  
15 WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868,  
WO20070501124, WO2007056846, WO2007071023, WO2007130075,  
WO2007134457, WO2007136746, WO2007143597, WO2007143823,  
WO2007143824, WO2008003753, WO2008017161, WO2008024390,  
WO2008029266, WO2008036715, WO2008043087, WO2008044767,  
20 WO2008046226, WO2008056687, WO2008062276, WO2008064474,  
WO2008074824, WO2008074832, WO2008074833, WO2008074834,  
WO2008074835, WO2008089580, WO2008096746, WO2008104524,  
WO2008116898, US2008249100, WO2008120744, WO2008120759,  
WO2008123469, WO2008127349, WO2008128335, WO2008135141,  
25 WO2008139845, WO2008141455, US20080255130, US2008255161,  
WO2008141455, WO2009010560, WO2009016216, WO2009012573,  
WO2009024287, JP2009019013, WO2009037542, WO2009056556, WO2009060053,  
WO2009060054, WO2009070533, WO2009073973, WO2009103739,  
WO2009117659, WO2009117676, US2009253693, US2009253738, WO2009124259,  
30 WO2009126123, WO2009126527, WO2009129625, WO2009137201,  
WO2009150196, WO2009156484, WO2010006962, WO2010007482 beschrieben  
sind;

Inhibitoren der Fatty-Acid-Desaturase-1 (delta5 Desaturase) wie sie z.B. in WO2008089310 beschrieben sind;

- 5 Inhibitoren der Monoglycerid-Lipase (MGL) wie sie in WO2008145842 beschrieben sind;

hypoglykämische/hypertriglyceridämische Indolinverbindungen wie sie in WO2008039087, WO2009051119 beschrieben sind;

10

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, WO2008105533, WO2008136173 beschrieben;

Promotoren der Adiponectinproduktion, wie z.B. in WO2007125946, WO2008038712 beschrieben;

modifizierte Adiponectine wie z.B. in WO2008121009 beschrieben;

- 20 Oxyntomodulin oder Analoga davon (wie z.B. TKS-1225);

Oleoyl-Estron

- 25 oder Agonisten oder partiellen Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors (thyroid hormone receptor agonists) wie z. B: KB-2115 (Eprotirome), QRX-431 (Sobetirome) oder DITPA oder solche, wie in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913, WO2007039125, WO2007110225, WO2007110226, WO2007128492, WO2007132475, WO2007134864, WO2008001959,  
30 WO2008106213, JP2009155261 beschrieben

oder Agonisten des Schilddrüsenhormonrezeptors beta (TR-beta) wie z. B. MB-07811 oder MB-07344, oder solchen wie in WO2008062469 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
5 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 (S1P), wie z.B. PF-429242, verabreicht.

10

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 US2008146523, 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.

Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in  
20 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-14117, AGI-1067 (Succinobucol),

Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure,  $\beta$ -Caroten oder Selen oder solchen, wie sie in WO2009135918 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<sup>TM</sup>) verabreicht.  
25

Bei einer weiteren Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination  
mit einer Antisense-Verbindung, z.B. ISIS-377131, 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 EP1886695, WO2008119744 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.

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

- 15 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Tau-Protein-Kinase-1-Inhibitor (TPK1 Inhibitor), wie z. B. in WO2007119463, WO2009035159, WO2009035162 beschrieben, verabreicht.

- 20 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 WO2007125405, WO2008028860, WO2008118626 beschrieben, verabreicht.

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

- 25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der neutralen Endopeptidase (NEP Inhibitoren), wie z.B. in WO2009138122, WO2009135526 beschrieben sind, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Modulatoren des Glukokortikoidrezeptors (GR), wie z.B. KB-3305 oder solchen Verbindungen wie sie z. B. in WO2005090336, WO2006071609, WO2006135826, WO2007105766, WO2008120661, WO2009040288, WO2009058944, WO2009108525, WO2009111214 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 WO2009018551, WO2009071519, WO2009071576, WO2009071577 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<sup>+</sup>-abhängigen Proteindeacetylase); dieser Wirkstoff kann z.B. Resveratrol in geeigneten Formulierungen sein, oder solche Verbindungen wie sie in WO2007019416 (z.B. SRT-1720), WO2008073451, WO2008156866,  
15 WO2008156869, WO2009026701, WO2009049018, WO2009058348, WO2009061453, WO2009134973, WO2009146358, WO2010003048 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, WO2005113496, WO2007059871, WO2007107587, WO2007111994, WO2008052658,  
25 WO2008106600, WO2008113796, US2008280836, WO2009113952, US2009312302 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 WO2007101146, WO2007133828 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 WO2007112069 beschrieben sind, verabreicht.

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

- 15 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, WO2007137874 beschrieben sind, verabreicht.

- 20 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.

- 25 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.

- 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 Dexamphetamin 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; WO2007100104) oder Derivate davon (JP2008106008).  
10

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Agonist des Neuropeptids FF2 wie er z.B. in WO2009038012 beschrieben ist.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein nasal verabreichter  
15 Calciumkanalblocker wie z.B. Diltiazem oder solche, wie sie in US 7,138,107 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Natrium-Calcium-Ionen-Austausches wie z.B. solche, wie sie in WO2008028958, WO2008085711  
20 beschrieben sind.

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,  
25 WO2008033465, WO2008033468, WO2008073461 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator eines Calciumkanals wie z.B. solche, wie sie in WO2008073934, WO2008073936, WO2009107660 beschrieben sind.

30

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des Calciummetabolismus wie z.B. solche, wie sie in US2009124680 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Blocker des „T-type calcium channel“ wie sie z.B. in WO2008033431, WO2008110008, US2008280900,  
5 WO2008141446, US2009270338, WO2009146540, US2009325979, WO2009146539 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, WO2009043117 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Kaliumkanalmodulator wie z.B.  
solche, wie sie in WO2008135447, WO2008135448, WO2008135591,  
WO2009099820 beschrieben sind.

25 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) 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 WO2009130735 beschrieben sind.

5

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor spannungsgesteuerten Natriumkanals (voltage-gated sodium channel inhibitor) wie z.B. solche, wie sie in WO2009049180, WO2009049181 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 WO2009011836 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des  
Somatostatinrezeptors 5 (SSTR5) wie z.B. solche, wie sie in WO2008019967,  
20 US2008064697, US2008249101, WO2008000692, US2008293756, WO2008148710  
beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des  
Somatostatinrezeptors 2 (SSTR2) wie z.B. solche, wie sie in WO2008051272  
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 WO2009051244, WO2009145286 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 WO2008074413 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 (S1P) wie z.B. solche, wie sie in WO2008064315, WO2008074820, WO2008074821, WO2008135522, WO2009019167, WO2009043013, WO2009080663, WO2009085847, WO2009151529, WO2009151621, WO2009151626, WO2009154737 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 Monoaminoxidase B (MAO-B) wie z.B. solche, wie sie in WO2008092091, WO2009066152 beschrieben sind.

10

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

15

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 US2008194658 beschrieben sind.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche an die  $\beta$ -Untereinheit des trimeren GTP-bindenden Proteins bindet, z.B. solchen wie sie in WO2008126920 beschrieben sind.

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.

25

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des ATP-Transporters, wie z.B. in WO2009108657 beschrieben.

30



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

5 Bei einer noch anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Extrakt aus *Bidens pilosa* mit dem Inhaltsstoff Cytopiloin wie in EP1955701 beschrieben.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor der Glucosylceramid-Synthase wie z.B. in WO2008150486 beschrieben.

10 Bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Glycosidaseinhibitor wie z.B. in WO2009117829, WO2009155753 beschrieben.

Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhaltsstoff der Pflanze *Hoodia Gordonii* wie er in US2009042813, EP2044852 beschrieben ist.

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

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor des „cAMP response element binding protein“ (CREB) wie er in WO2009143391 beschrieben ist.

25 Bei einer anderen Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Antagonist des Bradykinin B1 Rezeptors wie er in WO2009124746 beschrieben ist.

30 Bei einer weiteren Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, die in der Lage ist, die diabetische periphere Neuropathie (DPN) zu modulieren. Solche Modulatoren sind z.B. FK-1706 oder SB-509 oder solche wie sie in WO1989005304, WO2009092129, WO2010002956 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, WO2009153261 beschrieben.

5

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff ein Inhibitor (z.B. ein Anti-CD38 Antikörper) von CD38 wie in US2009196825 beschrieben.

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

10

15

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

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.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Modulator des CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) wie er z.B. in US2009246137, US2009264433, US2009264441, US2009264471, US2009264481, US2009264486, WO2010019239 beschrieben ist.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff eine Verbindung, welche die Insulinfreisetzung stimuliert/moduliert, wie z.B. solche wie sie in WO2009109258, WO2009132739, US2009281057, WO2009157418 beschrieben sind.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein Extrakt aus *Hippophae rhamnoides*, wie er z.B. in WO2009125071 beschrieben ist.

30

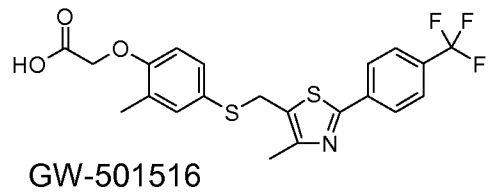
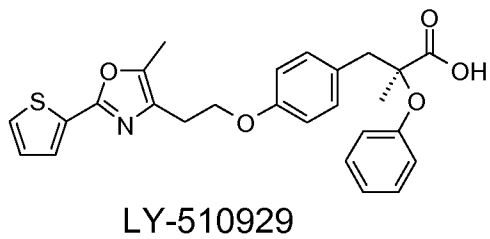
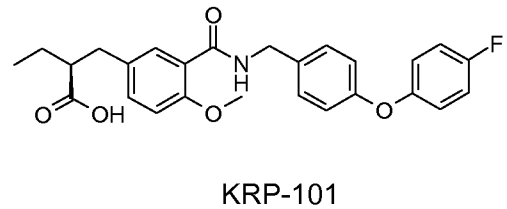
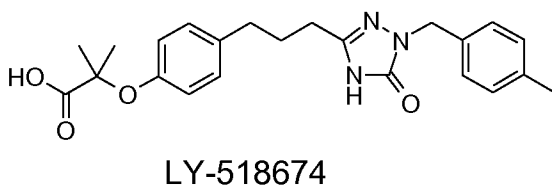
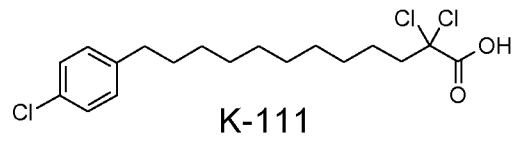
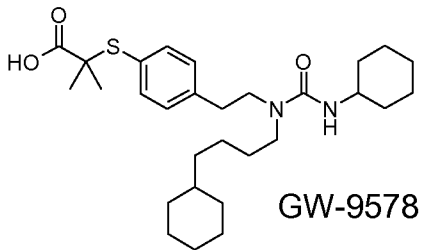
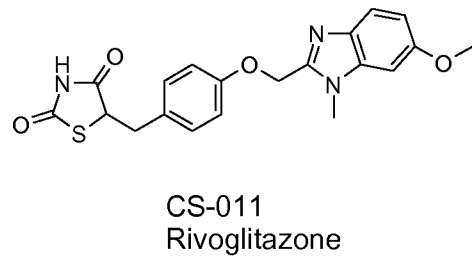
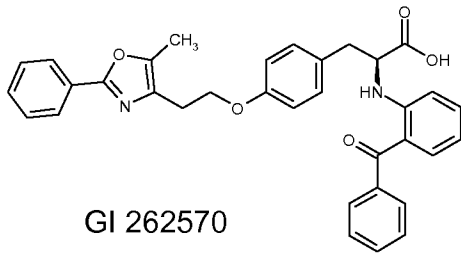
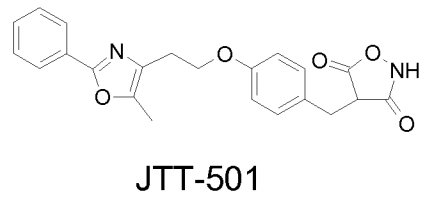
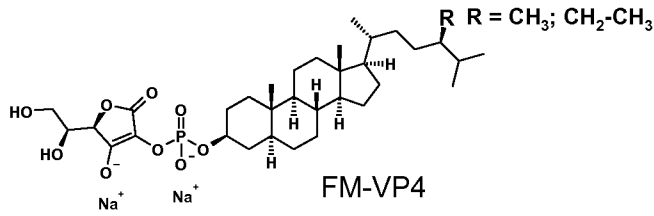
Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff ein aus *Huanglian* und *Ku Ding Cha*, wie er z.B. in WO2009133458 beschrieben ist.

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

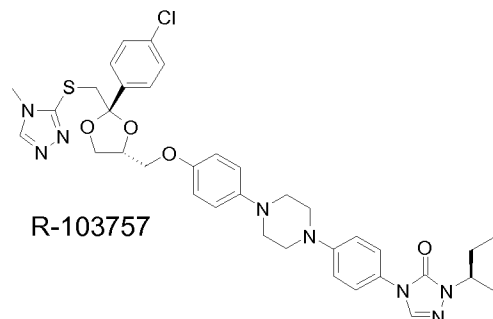
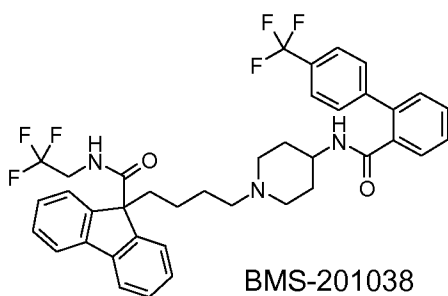
Bei einer Ausführungsform der Erfindung sind die weiteren Wirkstoffe Borapetoside A und/oder Borapetoside C, welche aus der Pflanze SDH-V, einer Species von  
*Tinospora crispa*, isoliert werden können, wie sie z.B. in US2010016213 beschrieben  
10 sind.

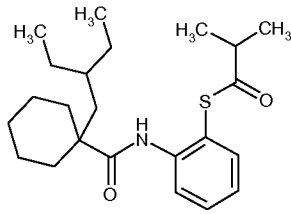
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax<sup>®</sup> (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,  
15 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 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<sup>®</sup> kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax<sup>®</sup>. Caromax<sup>®</sup> kann dabei auch in Form von  
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  
25 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

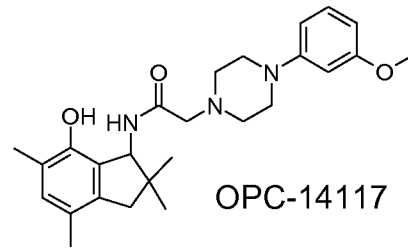


5

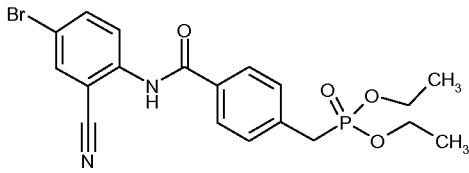




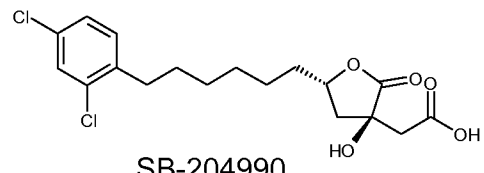
JTT-705



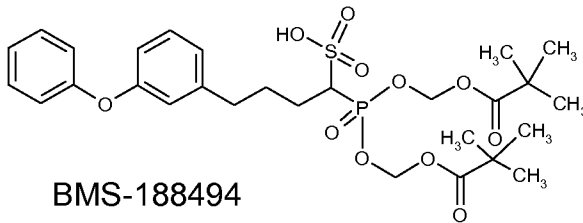
OPC-14117



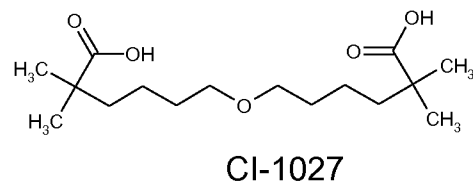
NO-1886



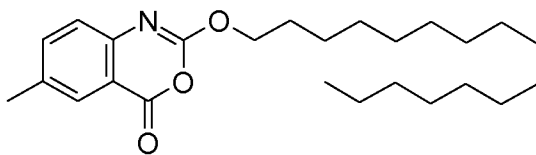
SB-204990



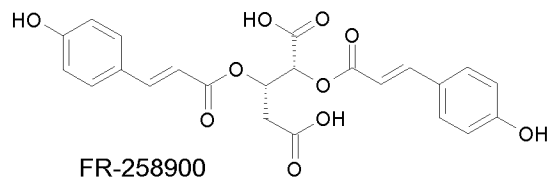
BMS-188494



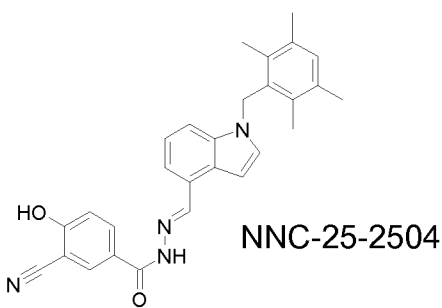
CI-1027



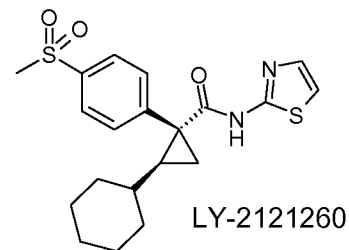
ATL-962



FR-258900

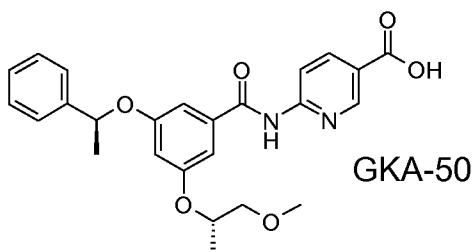


NNC-25-2504

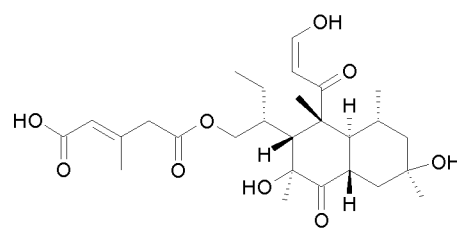


LY-2121260

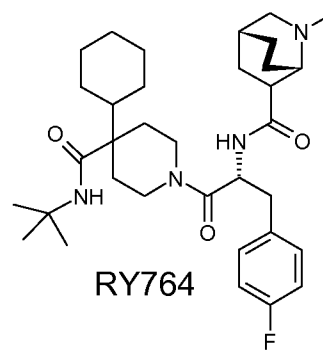
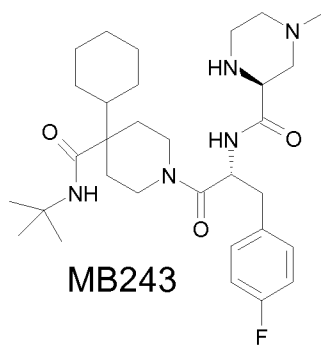
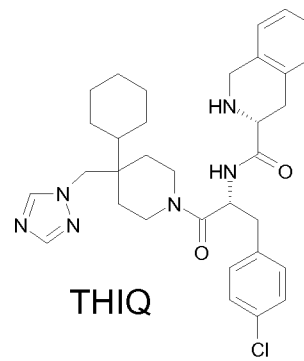
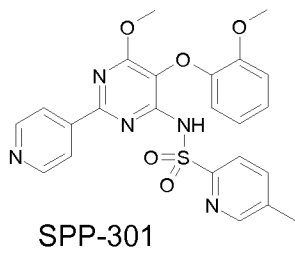
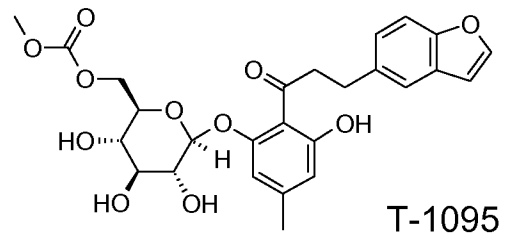
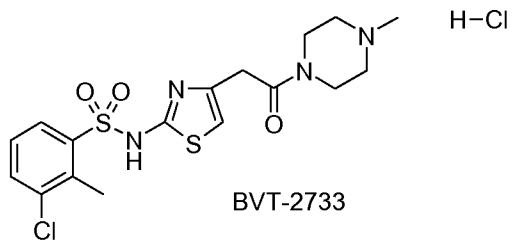
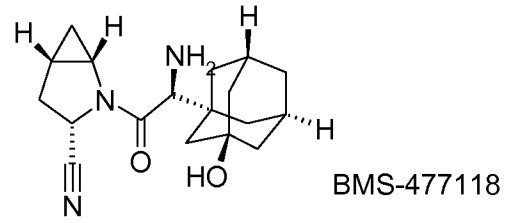
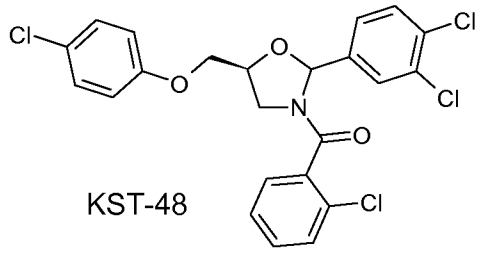
5

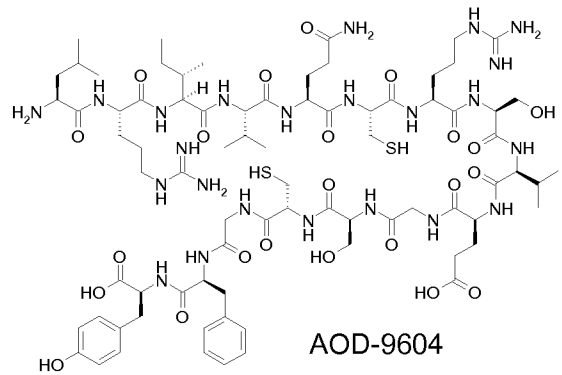
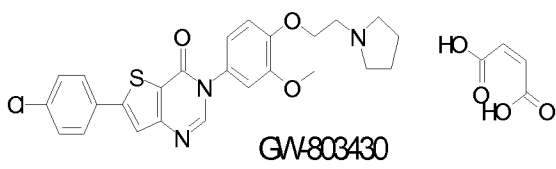
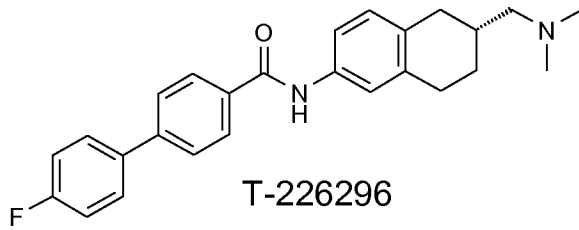
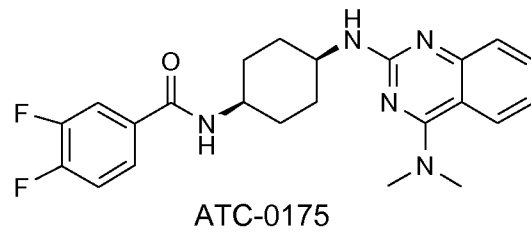
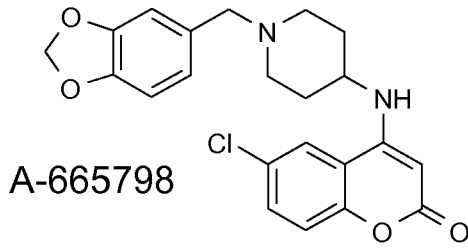
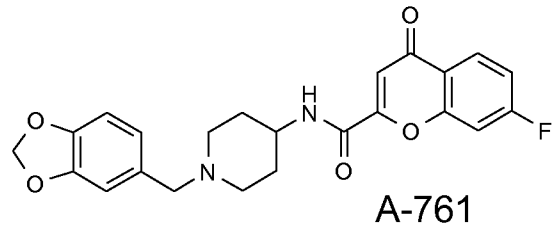
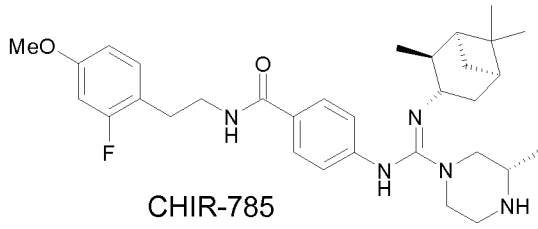


GKA-50



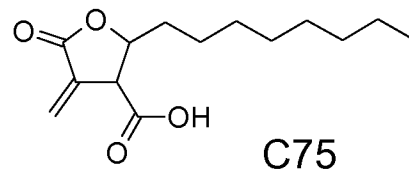
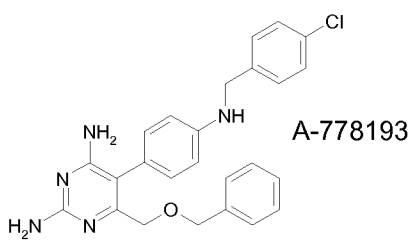
FR-225654

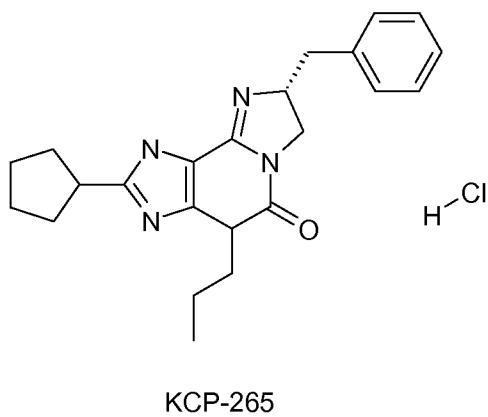
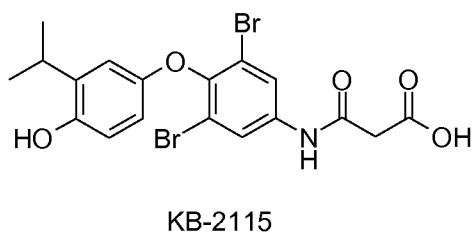
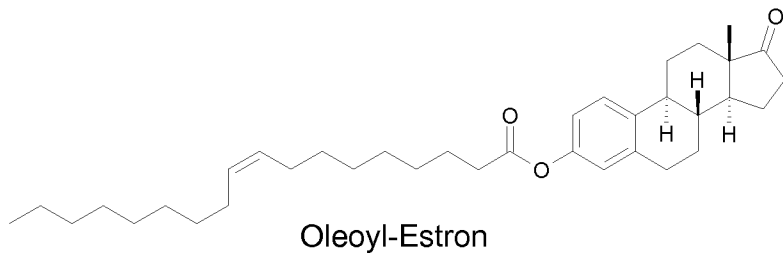




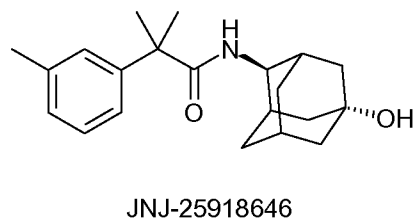
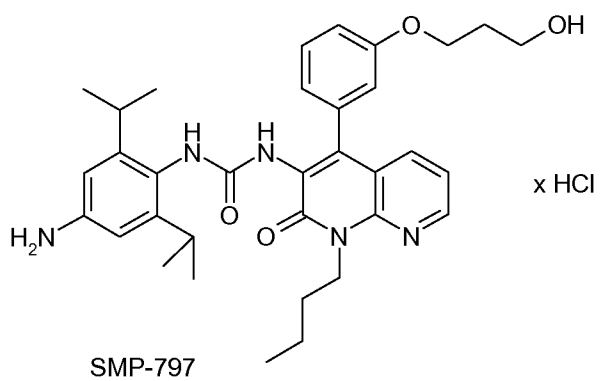
5

Taspoglutide

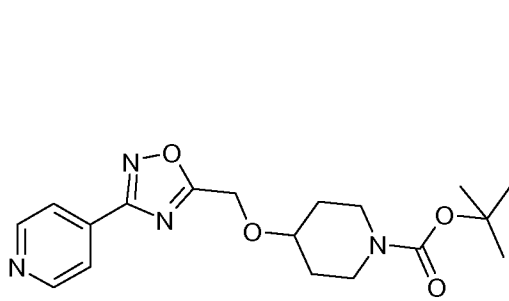




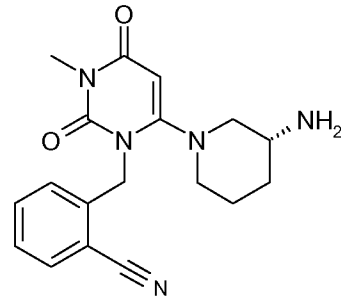
5



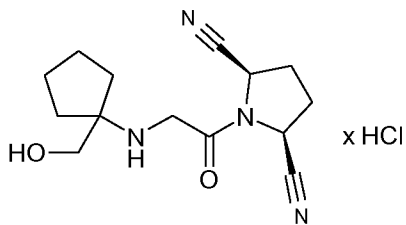




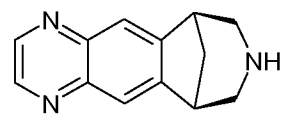
PSN-632408



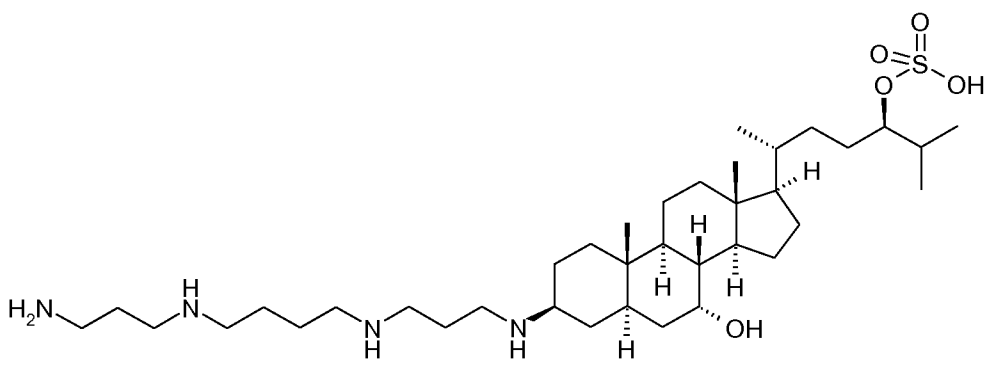
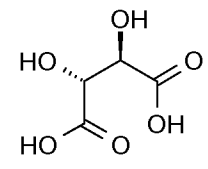
SYR-322



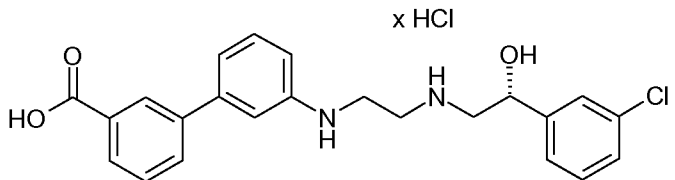
DP-893



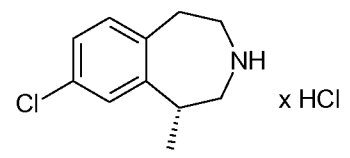
Varenicline Tartrat



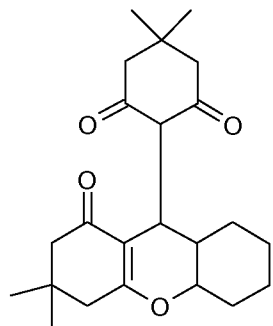
Trodusquemine



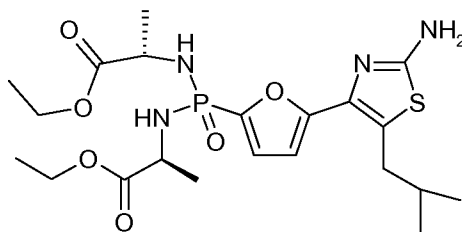
Solabegron



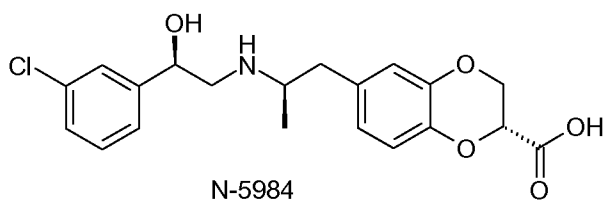
Lorcaserin Hydrochlorid



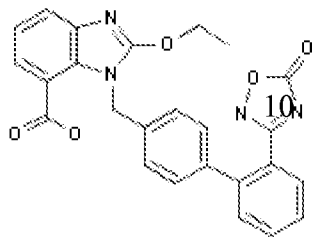
L-152804



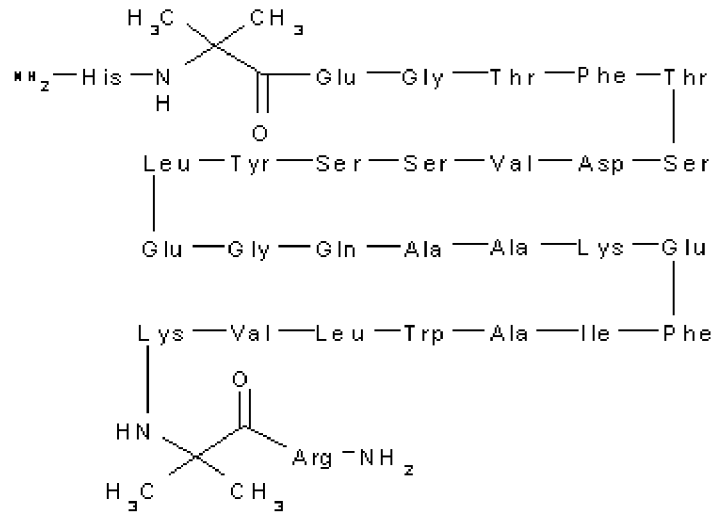
MB-06322  
CS-917



N-5984

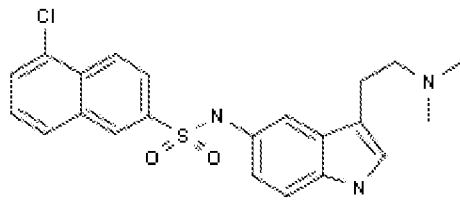


BIM-51077

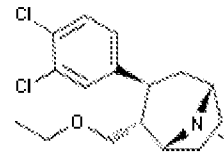


TAK-536

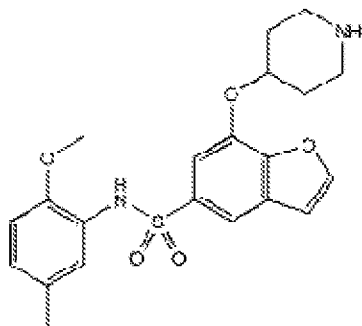
20



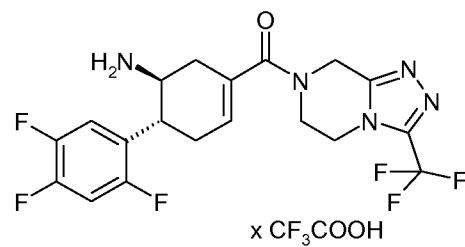
E-6837



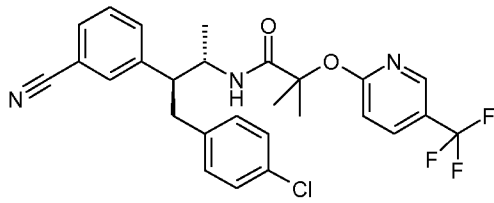
Tesofensine



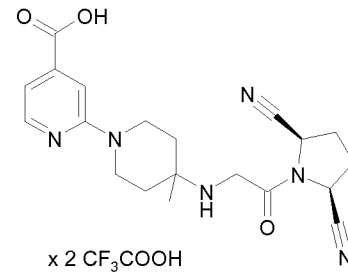
BVT-74316



ABT-341

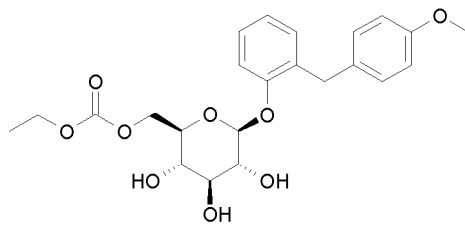


MK-0364

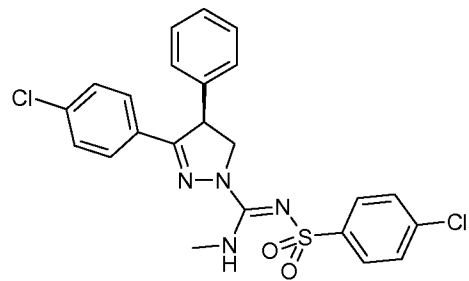


ABT-279

5

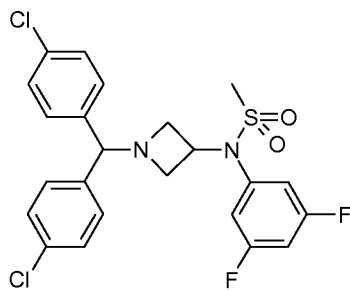


Sergliflozin

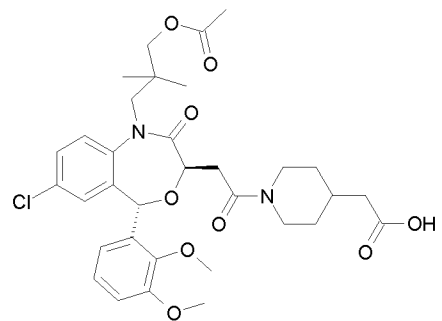


SLV-319

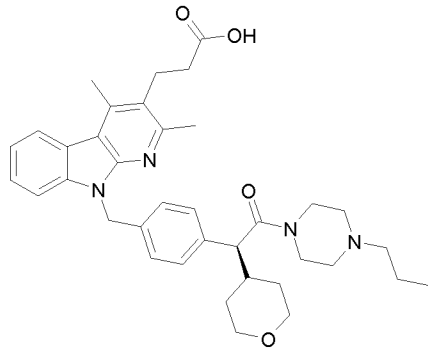
10



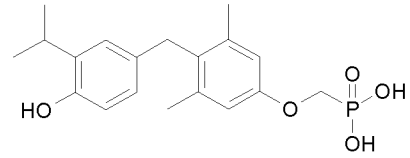
AVE 1625 (proposed INN: drinabant)



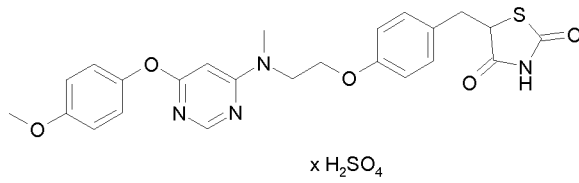
TAK-475 (Lapaquistat Acetat)



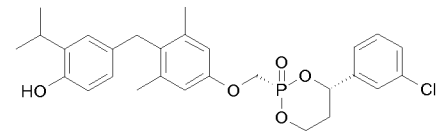
AS-1552133



MB-07344

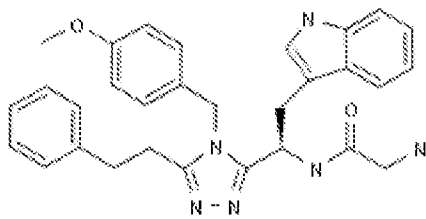


CKD-501 (Lobeglitazon Sulfat)

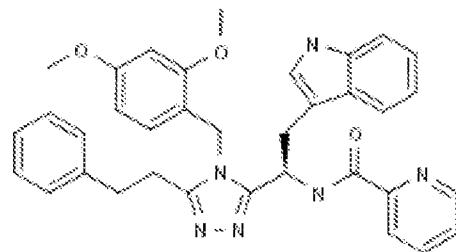


MB-07811

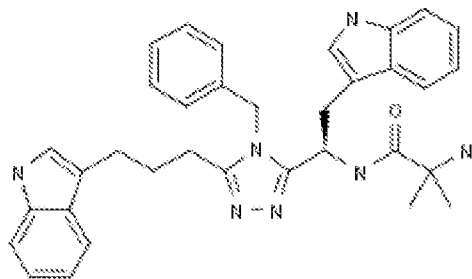
5



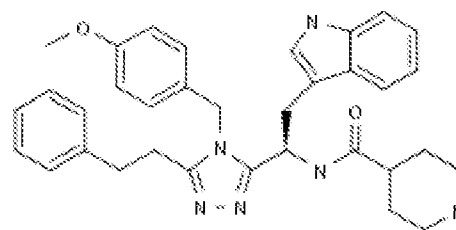
JMV-2959



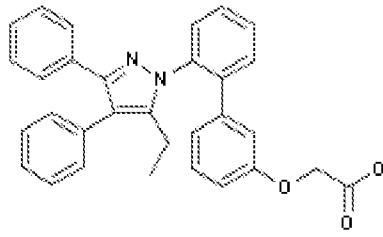
JMV-3002



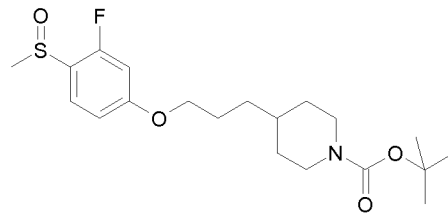
JMV-2810



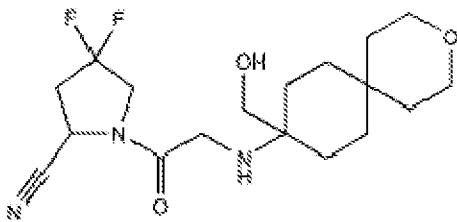
JMV-2951



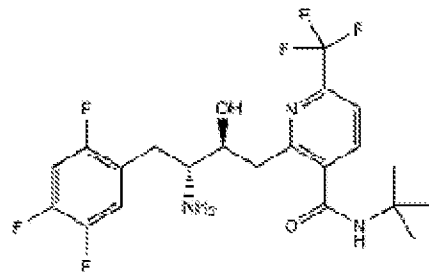
BMS-309403



PSN-119-1

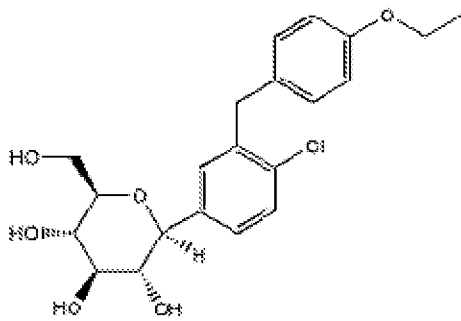


S-40755

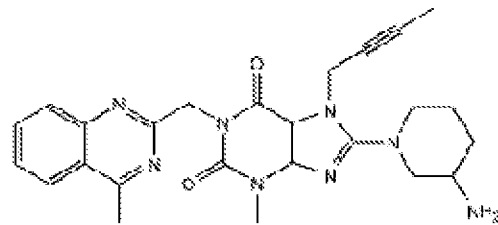


LY-2463665

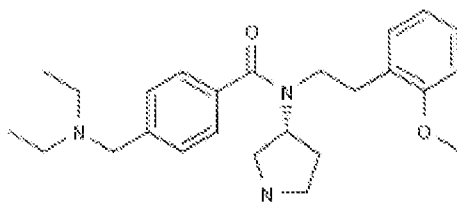
5



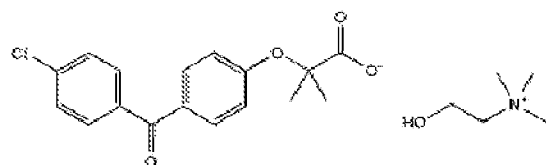
Dapagliflozin, BMS-512148



BI-1356

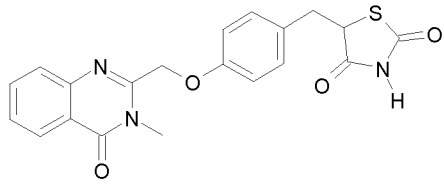


PF-429242

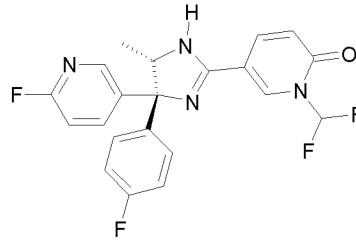


SLV-348

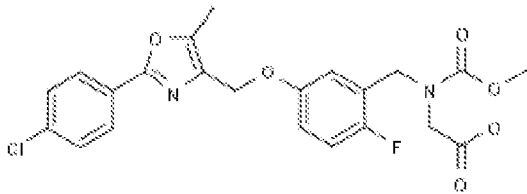
10



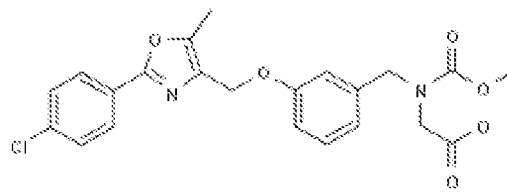
Balaglitazon



"NPY-5-BY"

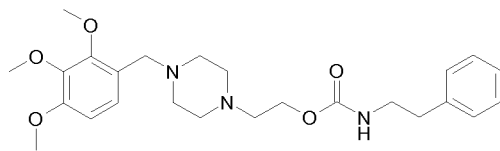


BMS-711939

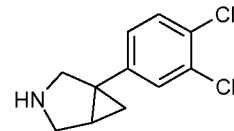


BMS-687453

5

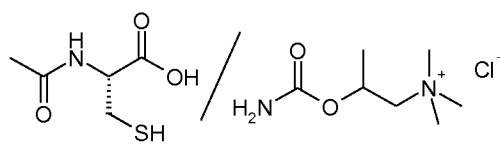


ST-3473

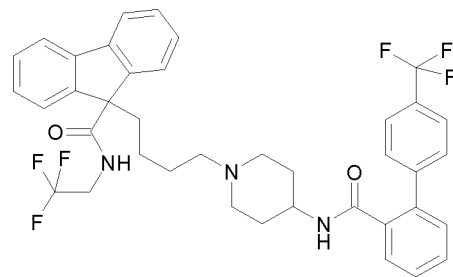


x HCl  
DOV-21947

10

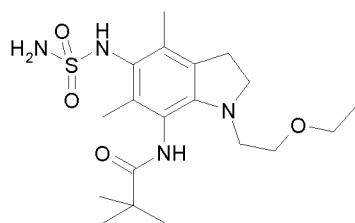


DM-71

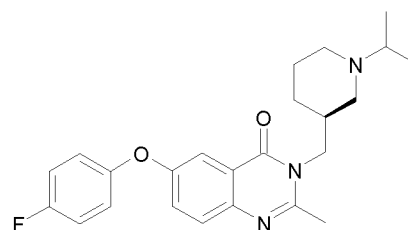


AEGR-733

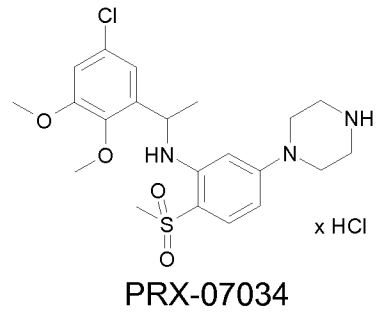
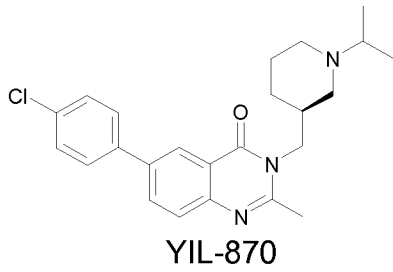
15



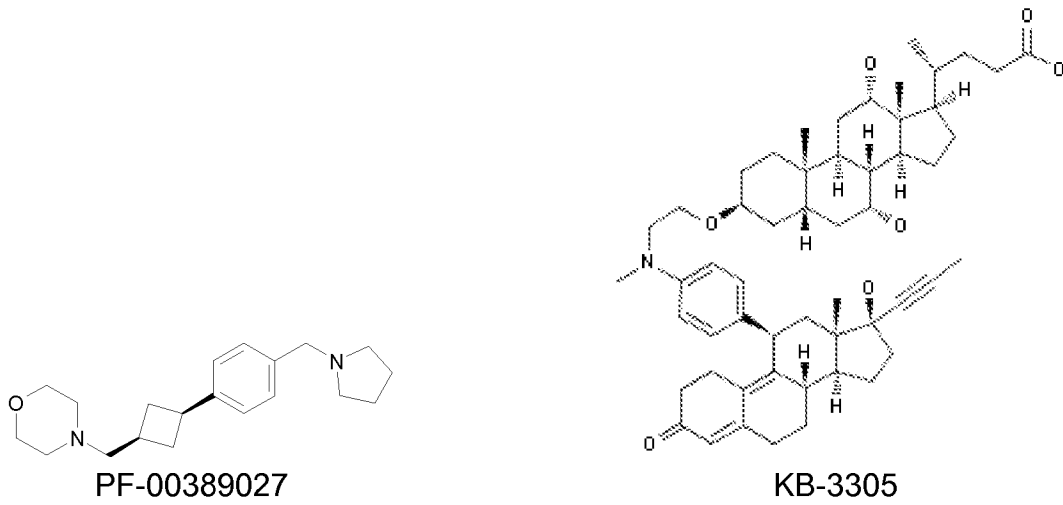
KY-382



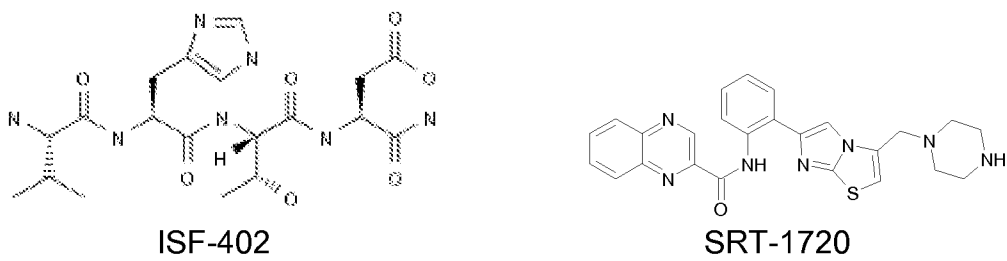
YIL-781



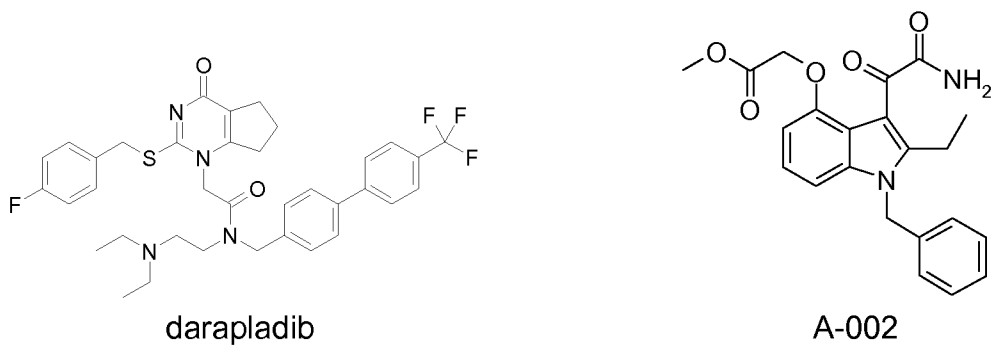
5



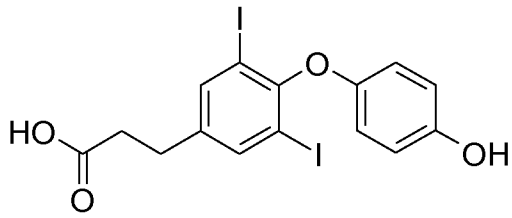
10



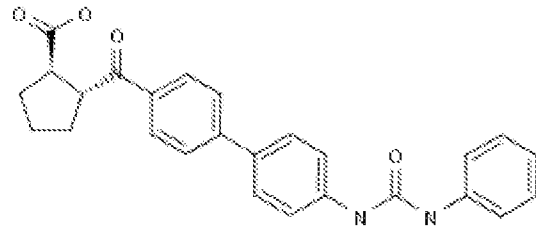
15





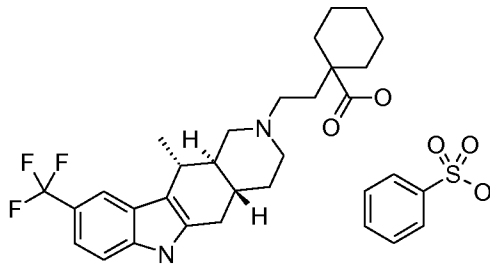


DITPA

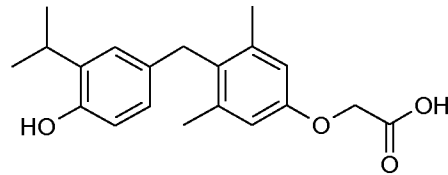


DGAT-1 Inhibitor aus WO2007137103

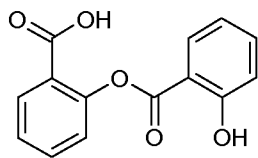
5



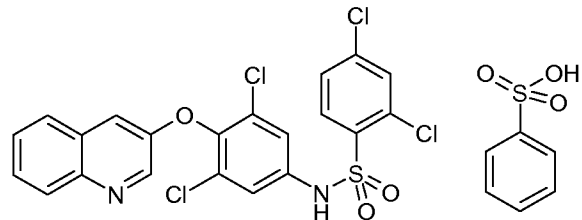
AMG-071



sobetirome

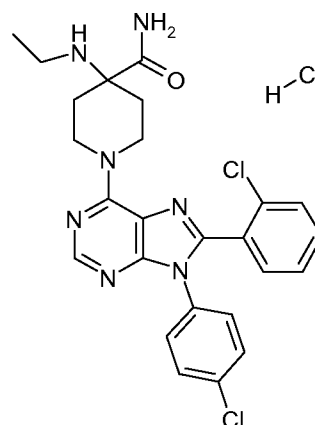
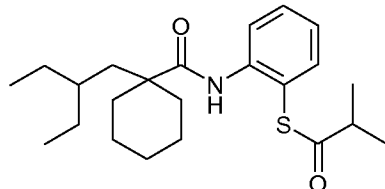


salsalate

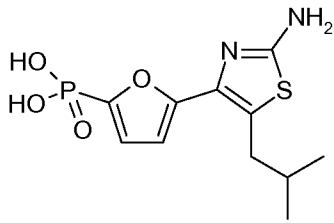


INT-131

10

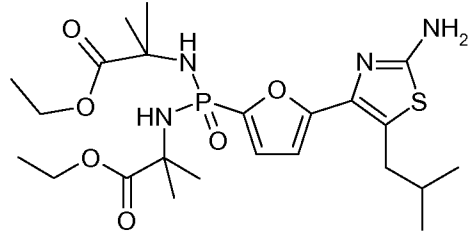


dalcetrapib



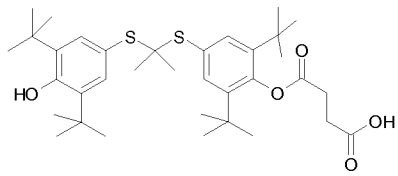
MB-07229

otenabant

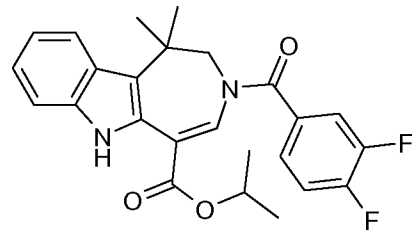


MB-07803

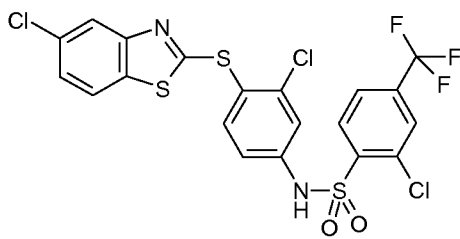
5



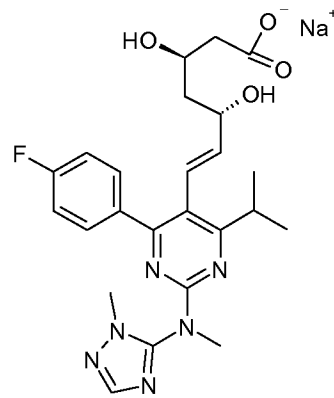
Succinobucol



WAY-362450

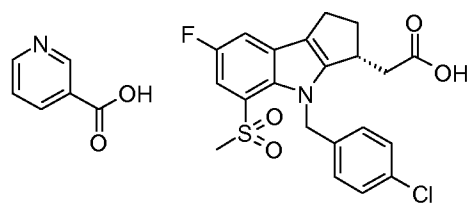
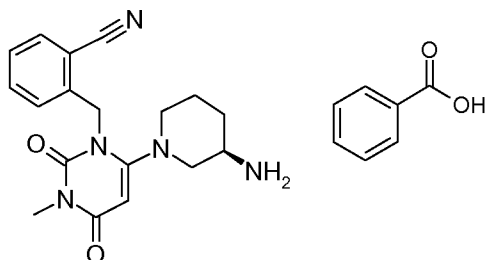


T-2384

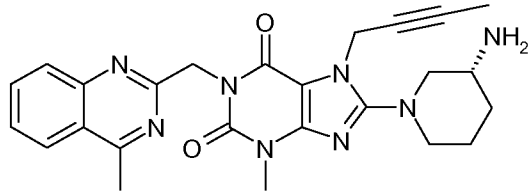


BMS-644950

10

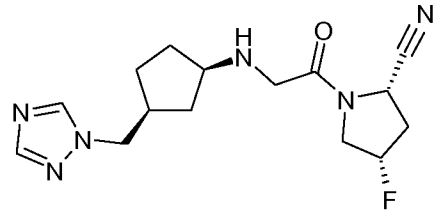


alogliptin benzoate



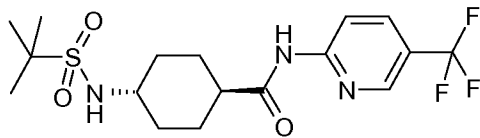
linagliptin

Nicotinsäure / Laropiprant

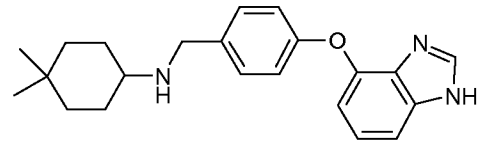


melogliptin

5

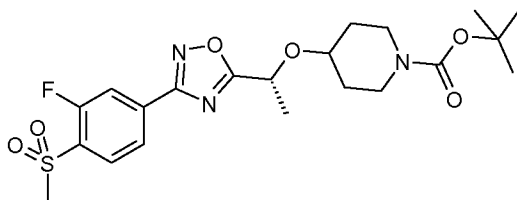


velneperit

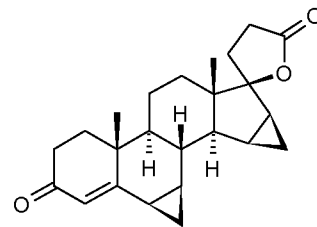


GSK-982

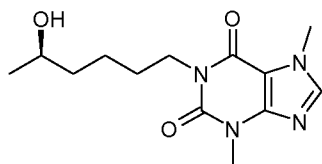
10



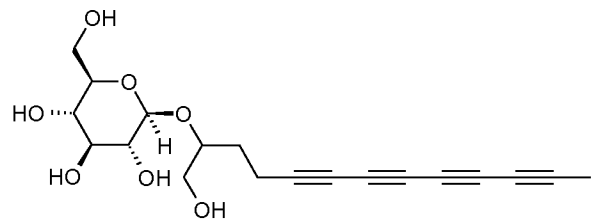
PSN-119-2



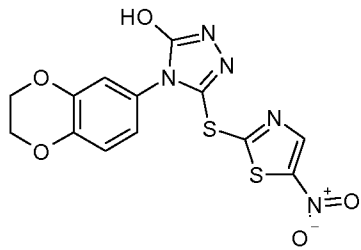
drospirenone



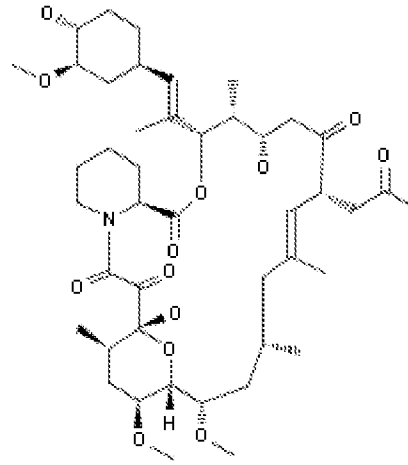
lisofylline



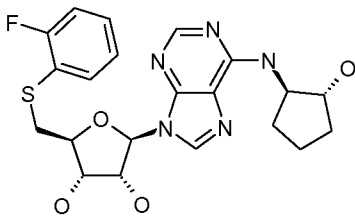
cytopiloin



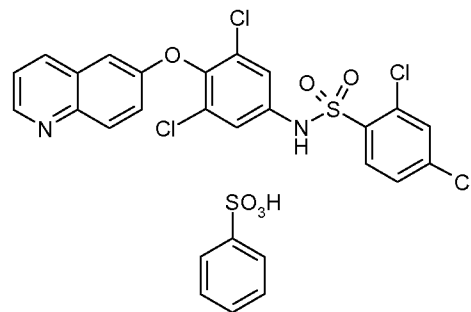
BI-78D3



FK-1706

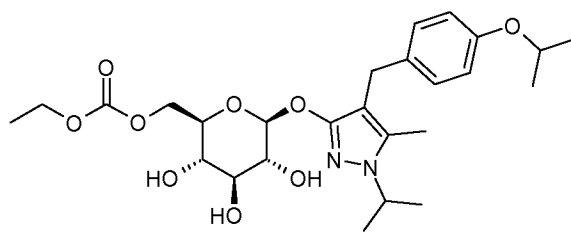


CVT-3619

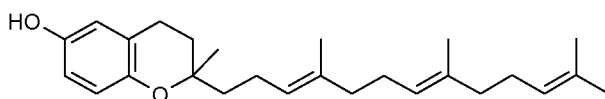


INT-131

5

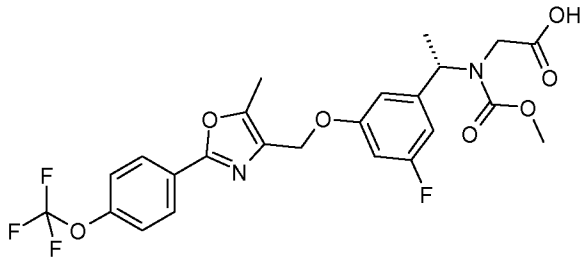


remogliflozin

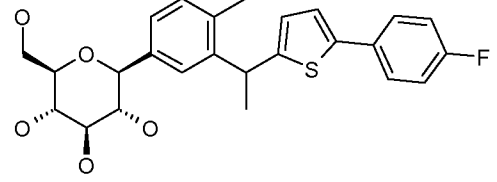


Tocotrienol

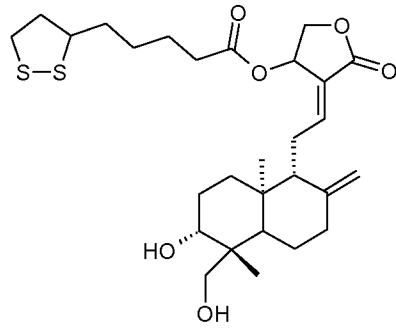
10



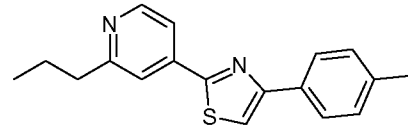
BMS-759509



canagliflozin

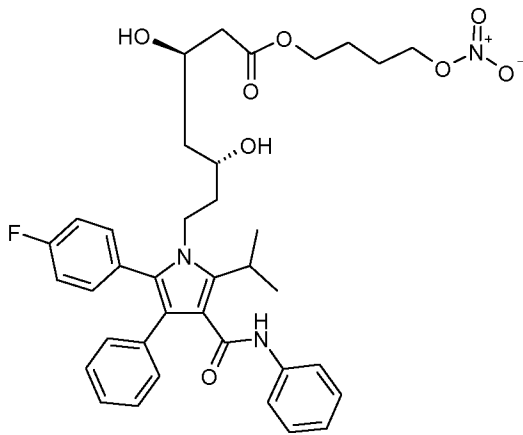


14-alpha-Lipoly-andrographolide (AL-1)

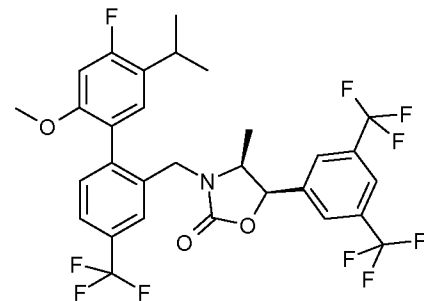


Fatostatin

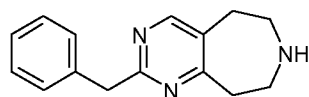
5



NCX-6560



anacetrapib



PF-3246799

10

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;

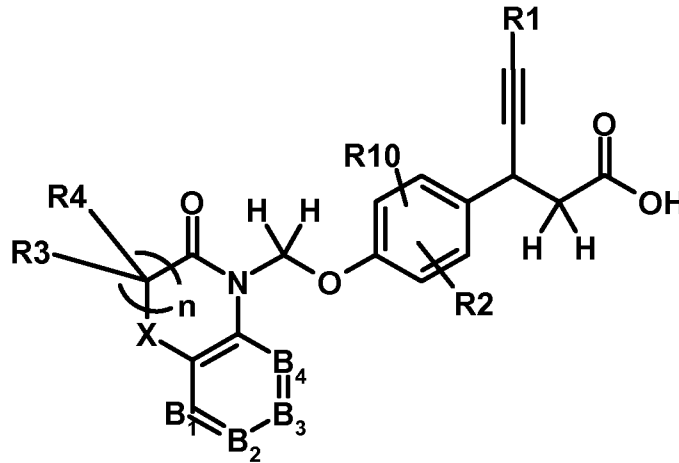
15 alle Migränemittel, Neuropathiepräparate und Parkinsonmittel, die in der Roten Liste 2010, Kapitel 61, 66 und 70 genannt sind.

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.	R1	R2	R10	R3	R4	X	B1	B2	B3	B4	n
1	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	CH	C(Br)	CH	CH	1
2	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	CH	C(Br)	CH	1
3	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(CF <sub>3</sub> )	CH	CH	1
4	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	C(Br)	CH	CH	1
5	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-	CH	C(Br)	CH	CH	1
6	-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -	CH	C(Br)	CH	CH	1
7	-CH <sub>3</sub>	H	H	-	-	S	CH	CH	CH	CH	0
8	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	CH	CH	CH	1
9	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	CH	CH	N	1
10	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	CH	C(CH <sub>3</sub> )	CH	1
11	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	C(F)	CH	CH	1
12	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	C(F)	C(F)	CH	1
13	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	CH	C(F)	CH	1

14	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	CH	CH	CH	C(F)	1
15	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-O-	N	CH	CH	CH	1
16	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(F)	CH	CH	1
17	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	CH	C(F)	CH	1
18	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	CH	CH	C(F)	1
19	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(F)	CH	C(F)	1
20	-CH <sub>3</sub>	H	H	-	-	-S-	CH	C(C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	CH	CH	0
21	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(4-CH <sub>3</sub> -Ph)	CH	CH	1
22	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(Ph)	CH	CH	1
23	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(4-F-Ph)	CH	CH	1
24	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3-CH <sub>3</sub> O-Ph)	CH	CH	1
25	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3-CH <sub>3</sub> O-4-F-Ph)	CH	CH	1
26	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3-CH <sub>3</sub> -Ph)	CH	CH	1
27	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(2-F-Ph)	CH	CH	1
28	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph)	CH	CH	1
29	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(2,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph)	CH	CH	1
30	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph)	CH	CH	1
31	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3-CH <sub>3</sub> -4-F-Ph)	CH	CH	1
32	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(2-CH <sub>3</sub> -5-F-Ph)	CH	CH	1
33	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(2-F-5-CH <sub>3</sub> -Ph)	CH	CH	1
34	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3-F-4-CH <sub>3</sub> O-Ph)	CH	CH	1
35	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(2-CH <sub>3</sub> O-3-F-Ph)	CH	CH	1
36	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -Ph)	CH	CH	1
37	-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-	CH	C(3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph)	CH	CH	1

T

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:



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

Funktionsüberprüfende Assays wurden mittels der FLIPR-Technik („Fluorescence Imaging Plate Reader“, Molecular Devices Corp.) durchgeführt. Hierzu wurden

5 agonist-induzierte Änderungen der intrazellulären Konzentration von  $\text{Ca}^{2+}$  in rekombinanten HEK293 Zellen bestimmt, die den GPCR GPR40 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

10 Zellen in Puffer inkubiert, der den Fluoreszenzfarbstoff Fluo-4 enthielt. Nach dieser Beladung mit Farbstoff wurden die Zellen gewaschen, Testsubstanz zugegeben und Änderungen in der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im FLIPR-Gerät gemessen. Ergebnisse wurden als prozentuale Änderung relativ zur Kontrolle dargestellt (0 %: keine Testsubstanz addiert; 100 %: 10  $\mu\text{M}$  Referenzagonist Linolsäure addiert). zur Berechnung von Dosis/Wirkungskurven verwendet und  $\text{EC}_{50}$ -Werte bestimmt.

15

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	Rat $\text{EC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]
1	0.11
2	4.61
3	0.13
4	0.28
5	0.18
6	0.44
7	0.05
8	0.06
9	0.35
10	0,092
11	0,47
12	0,42
13	0,097
14	3,24
15	0,105

16	1,04
17	0,21
18	0,076
19	0,181
20	3,13
21	0,359
22	0,194
23	0,0493
24	0,121
25	0,0943
26	0,0855
27	1,54
28	0,213
29	1,68
30	0,366
31	0,77
32	1,24
33	0,129
34	0,608
35	1,55
36	1,66
37	0,21

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  
5 Insulinausschüttung erhöht (siehe Itoh et al., Nature 2003, 422, 173-176).

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  
10 Behandlung und/oder Prävention von:

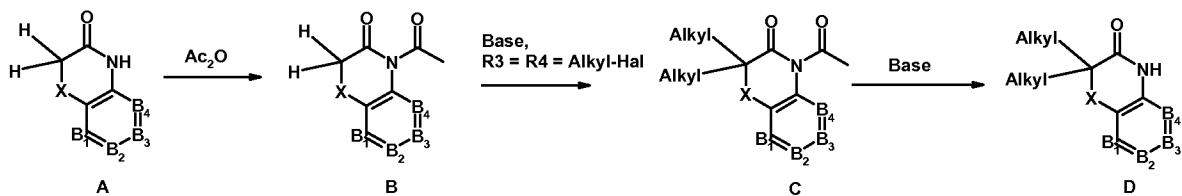
1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen  
- Störungen, bei denen Insulinresistenz eine Rolle spielt
  
2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ-2-Diabetes, einschließlich der Prävention  
5 der damit verbundenen Folgeerkrankungen.  
- Besondere Aspekte in diesem Zusammenhang sind  
- Hyperglykämia,  
- Verbesserung der Insulinresistenz,  
- Verbesserung der Glucosetoleranz,  
10 - Schutz der  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse  
- Prävention makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
  
3. Verschiedene andere Leiden, die mit dem metabolischen Syndrom bzw.  
Syndrom X assoziiert sein können, wie  
15 - Zunahme des Bauchumfangs  
- Dyslipidämie (z.B. Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL)  
- Insulinresistenz  
- Hyperkoagulabilität  
- Hyperurikämie  
20 - Mikroalbuminämie  
- Thrombosen, hyperkoagulable und prothrombotische Zustände (arteriell und  
venös)  
- Bluthochdruck  
- Herzinsuffizienz, beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt), nach  
25 Herzinfarkt, hypertensiver Herzkrankheit oder Kardiomyopathie
  
4. Gedächtnisstörungen, geistige Defekte, ZNS-Erkrankungen wie  
- Altersdemenzen  
- Alzheimer'sche Krankheit  
30 - Behandlung verminderter Aufmerksamkeit oder Wachsamkeit  
- Schizophrenie

## Allgemeines Herstellungsverfahren

### Verfahren A.

5

Dieses Verfahren dient zur Herstellung der Bausteine D, worin X, B1, B2, B3 und B4 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

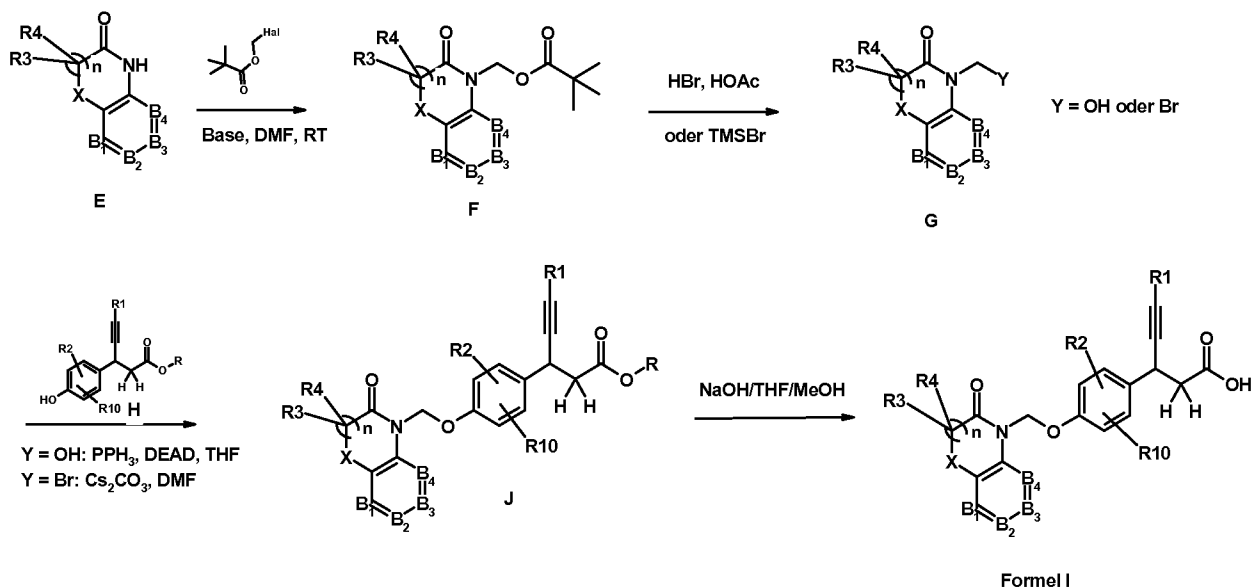


10

Eine Verbindung der allgemeinen Formel A, worin X, B1, B2, B3 und B4 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, wird in einem unpolaren aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Xylol mit Essigsäureanhydrid zur N-acylierten Verbindung der allgemeinen Formel B umgesetzt. Die Verbindung der allgemeinen Formel B wird in einem polar aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid mit einem Alkylhalogenid, wie zum Beispiel Methyljodid oder Ethyljodid, in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Natriumhydrid zur Verbindung der allgemeinen Formel C umgesetzt. Die N-Acetylgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel C wird durch Umsetzung mit einer Base wie zum Beispiel Natriumhydroxid in einem polaren Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol gespalten und man erhält den Baustein der allgemeinen Formel D.

### Verfahren B:

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entsprechend des folgenden Reaktionsschemas hergestellt werden:



- Eine Verbindung der allgemeinen Formel E, worin n, X, B1, B2, B3 B4, R3 und R4 die  
 5 oben beschriebenen Bedeutungen haben, wird in einem polar aprotischen  
 Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid mit einem Halogenmethylpivalat,  
 wie zum Beispiel Chlormethylpivalat in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel  
 Natriumhydrid oder beispielsweise mit Iodmethylpivalat in Gegenwart einer Base wie  
 zum Beispiel Cäsiumcarbonat zur Verbindung der allgemeinen Formel F umgesetzt.
- 10 Die Pivalatgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel F wird beispielsweise durch  
 Behandlung einer Säure wie zum Beispiel mit HBr in Eisessig gespalten, man erhält  
 dann die Verbindung der allgemeinen Formel G worin Y eine Hydroxylgruppe  
 bedeutet. Alternativ kann die Pivalatgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel F  
 beispielsweise durch Behandlung mit Trimethylsilylbromid gespalten werden, man  
 15 erhält dann die Verbindung der allgemeinen Formel G worin Y ein Bromid bedeutet.  
 Für den Fall, dass Y eine Hydroxylgruppe bedeutet wird die Verbindung der  
 allgemeinen Formel G unter Mitsunobu Bedingungen, in Gegenwart von zum Beispiel  
 Triphenylphosphin und Diethyl Diazodicarboxylate in einem aprotischen Lösungsmittel  
 wie zum Beispiel Dichlormethan, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel H,  
 20 worin R1, R2 und R10 die oben beschriebenen Bedeutungen haben und R eine  
 Alkylgruppe, wie zum Beispiel Methyl oder Ethyl bedeutet, zur Verbindung der  
 allgemeinen Formel J umgesetzt. Für den Fall, dass Y ein Bromid bedeutet, findet die  
 Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel G mit einer Verbindung der

allgemeinen Formel H zur Verbindung der allgemeinen Formel J in einem polar aprotischen Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie zum Beispiel Cäsiumcarbonat statt. Unter Einwirkung einer Base wie zum Beispiel Natriumhydroxid in einem Lösungsmittelgemisch wie zum Beispiel Methanol, Tetrahydrofuran und Wasser wird der Ester der allgemeinen Formel J gespalten und man erhält die freie Carbonsäure der allgemeinen Formel I. Das racemische Gemisch kann durch chirale HPLC in die enantiomeren reinen Formen getrennt werden.

Nach diesem Verfahren wurden die Beispiele 1 – 9 hergestellt.

10

Liste der Abkürzungen:

Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
iBu	Isobutyl
tBu	tert-Butyl
BuLi	n-Butyllithium
DC	Dünnschichtchromatographie
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester

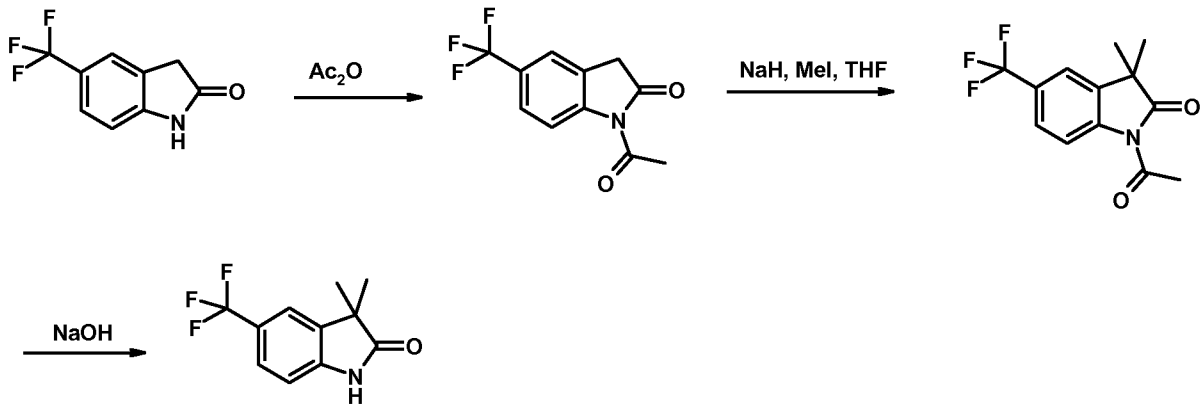
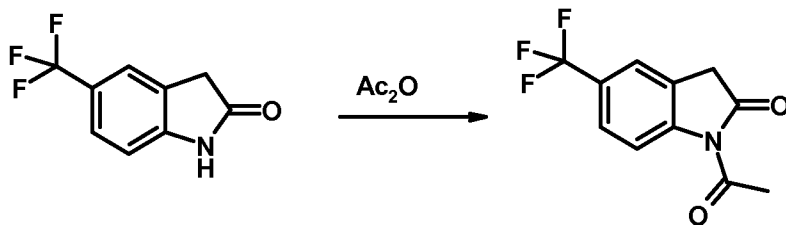
ent	Enantiomer / enantiomerenrein
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent
ESI	Elektronenspray-Ionisation (bei MS)
FG	Funktionelle Gruppe
Hal	Halogen
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	meta
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MS	Massenspektroskopie
Ms	Mesyl
NMR	Kernresonanzspektroskopie
o	ortho
p	para
Pd/C	Palladium auf Kohle
iPr	Isopropyl
nPr	n-Propyl
rac	Racemisch / racemisches Gemisch

Rf	Retentionszeit (bei DC)
RP	Reverse phase
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosyl



**Experimenteller Teil:****Bausteinsynthesen nach Verfahren A:**

5

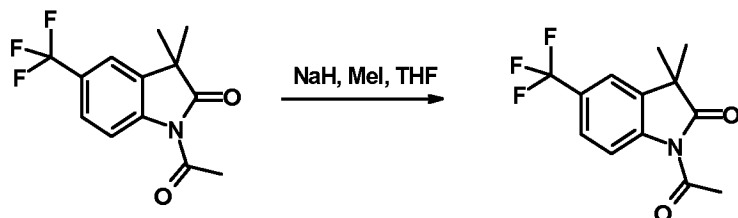
3,3-Dimethyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on1-Acetyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

10

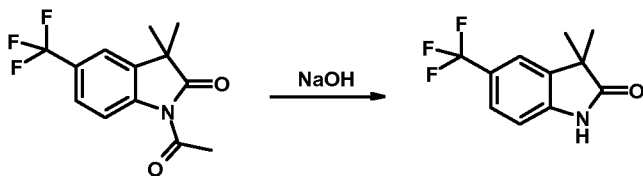
2.0 g 5-Trifluormethyloxindol wurde in 25 ml Xylol gelöst und mit 2.41 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 150 ml Essigsäureethylester verdünnt und mit je 80 ml Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan => n-Heptan/Essigsäureethylester = 3:1 gereinigt. Man erhielt 1.74 g 1-Acetyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on als farblosen Feststoff.

20

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (243.19), LCMS(ESI-pos): 244.1 (M+H<sup>+</sup>), DC in n-Heptan/Essigsäureethylester = 7:3 R<sub>f</sub>=0.65 .

1-Acetyl-3,3-dimethyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

- 5 1.74 g 1-Acetyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on wurden in 250 ml trockenem THF gelöst. Bei 0°C wurden unter Argon 716 mg Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) zugefügt. Die Reaktionslösung wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden 1.14 ml Methyljodid tropfenweise zugefügt. Die Reaktionslösung rührte zwei Stunden bei Raumtemperatur. Es wurden 286 mg Natriumhydrid und 0.45
- 10 ml Methyljodid nachdosiert und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung gequenchet und mit 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan => n-Heptan/Essigsäureethylester = 1:1 gereinigt. Man erhielt
- 15 464 mg 1-Acetyl-3,3-dimethyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on.  
 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (271.24), LCMS(ESI-pos): 272.1 (M+H<sup>+</sup>), DC in n-Heptan/Essigsäureethylester = 1:1 R<sub>f</sub>=0.81 .

20 3,3-Dimethyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

- 464 mg 1-Acetyl-3,3-dimethyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on wurden in 4 ml Ethanol gelöst und mit 1 ml 1N Natriumhydroxid Lösung versetzt. Das
- 25 Reaktionsgemisch rührte eine Stunde bei Raumtemperatur nach. Die Reaktionslösung wurde mit 80 ml Methyl-tert.-butylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 30

ml Wasser und mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 354 mg 3,3-Dimethyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on als farblosen Feststoff.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO (229.20), LCMS(ESI-pos): 230.1 (M+H<sup>+</sup>).

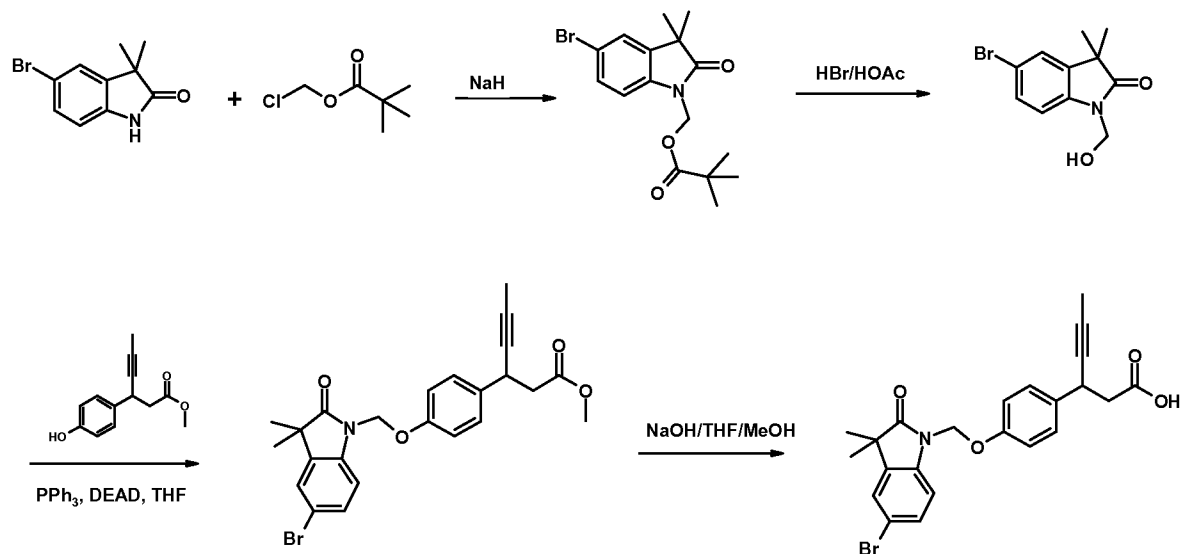
5

### Beispielsynthesen nach Verfahren B:

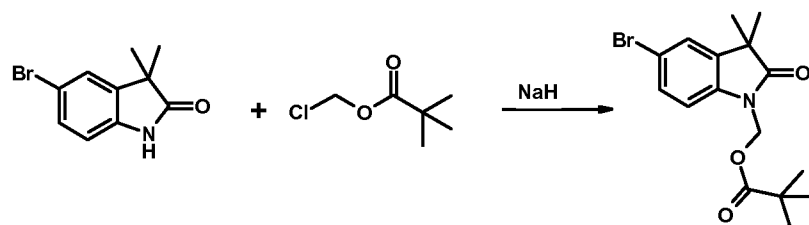
#### Beispiel 1

3-[4-(5-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure

10



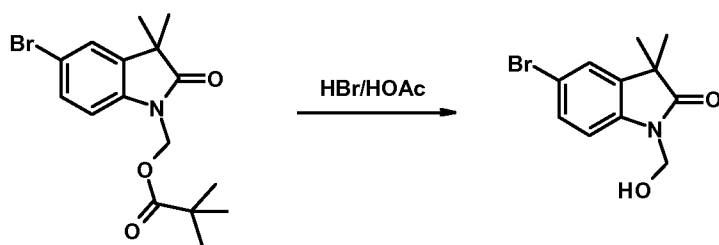
2,2-Dimethyl-propionsäure-5-bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethylester



15 1.0 g 5-Bromo-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on wurden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit 217 mg Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) versetzt. Man rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur nach. Dann wurde das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0°C abgekühlt und mit 941 mg Chlormethylpivalat versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 250 ml Essigsäureethylester verdünnt und 50 ml Wasser zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1.5 g 2,2-Dimethyl-propionsäure-5-bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethylester.  
 5  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$  (354.25), LCMS(ESI-pos): 376.0, 378.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 252.0, 254.0 ( $\text{M}$ -Pivalat $^-$ ).

5-Bromo-1-hydroxymethyl-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

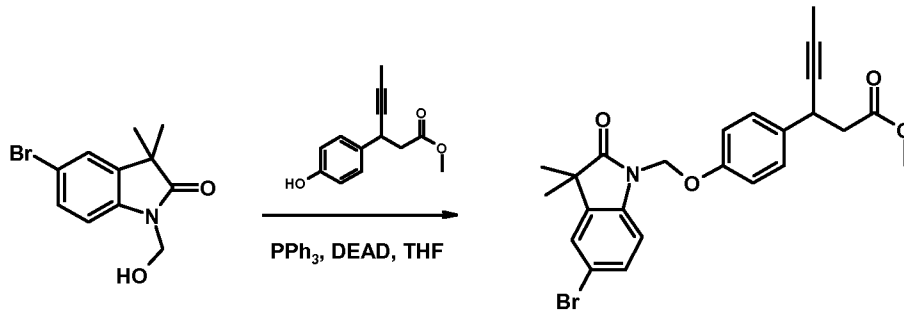


10

1.5 g 2,2-Dimethyl-propionsäure-5-bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethylester wurden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 2 ml HBr/HOAc versetzt und auf 100°C erhitzt. Nach 30 Minuten ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und das Reaktionsgemisch wurde auf 50 ml Eiswasser gegossen. Es wurde dreimal mit je 80 ml Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan => 50% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 556 mg  
 15 5-Bromo-1-hydroxymethyl-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on.  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$  (270.13), LCMS(ESI-pos): 252.0, 254.0 ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$ ), DC in n-Heptan:EE = 1:1  $R_f = 0.33$ .  
 20

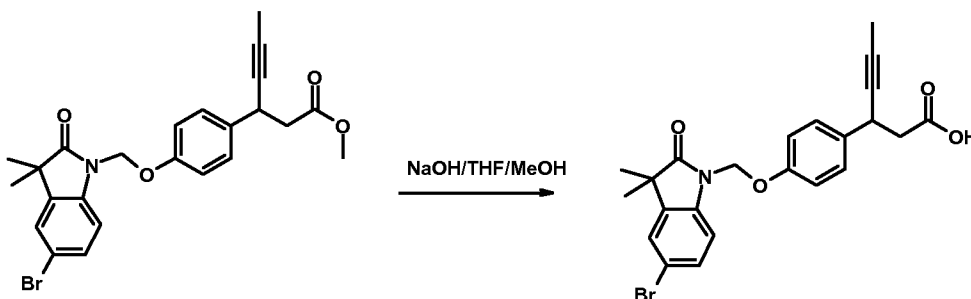
25

3-[4-(5-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäuremethylester



- 556 mg 5-Bromo-1-hydroxymethyl-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on, 673 mg 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoilsäuremethylester und 810 mg Triphenylphosphin wurden
- 5 in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eiskühlung wurden 538 mg Diethylazodicarboxylat zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden vorsichtig 5 ml Wasser zugegeben und das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser und 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische
- 10 Phase wurde abgetrennt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde an Kiesegel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan => 50% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 730 mg 3-[4-(5-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäuremethylester.
- 15  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrNO}_4$  (470.37), LCMS(ESI-pos): 470.2, 472.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), DC in n-Heptan:EE = 1:1  $R_f$  = 0.53.

3-[4-(5-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure

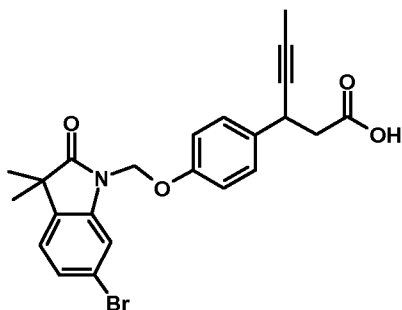


730 mg 3-[4-(5-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäuremethylester wurden in einem Gemisch aus THF/MeOH/2N NaOH = 1:1:1 (je 5 ml) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 Stunde wurde durch Zugabe von 2N HCl auf pH 1 angesäuert. Es wurden 50 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, anschließend im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan => 100% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 620 mg 3-[4-(5-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

10 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub> (456.34), LCMS(ESI-neg): 454.1, 456.1 (M-H<sup>+</sup>).

### Beispiel 2

15 3-[4-(6-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure

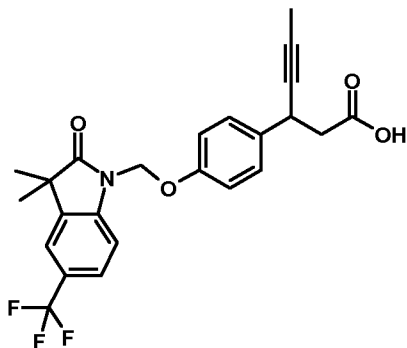


Analog zu Beispiel 1 erhält man aus 6-Bromo-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on, Chlormethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoilsäuremethylester 3-[4-(6-Bromo-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

20 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub> (456.34), LCMS(ESI-neg): 454.3, 456.1 (M-H<sup>+</sup>).

### Beispiel 3

25 3-[4-(3,3-Dimethyl-2-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure

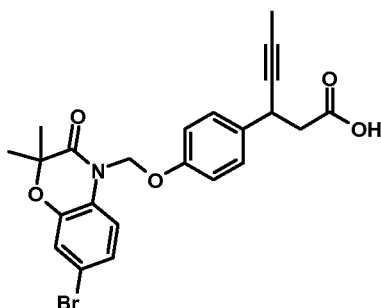


Analog zu Beispiel 1 erhält man aus 3,3-Dimethyl-5-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-on, Chlormethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoilsäuremethylester 3-[4-(3,3-Dimethyl-2-oxo-5-trifluoromethyl-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

$C_{24}H_{22}F_3NO_4$  (445.44), LCMS(ESI-neg): 444.3 ( $M-H^+$ ).

#### Beispiel 4

10 3-[4-(7-Bromo-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure

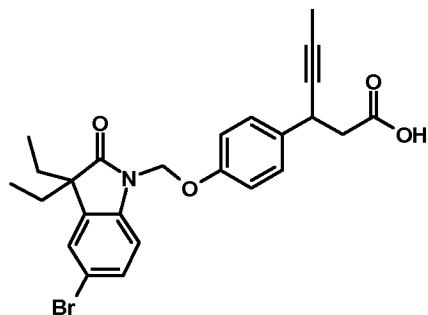


Analog zu Beispiel 1 erhält man aus 7-Bromo-2,2-dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, Chlormethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoilsäuremethylester 3-[4-(7-Bromo-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

$C_{23}H_{22}BrNO_5$  (472.34), LCMS(ESI-neg): 470.1, 472.1 ( $M-H^+$ ).

#### Beispiel 5

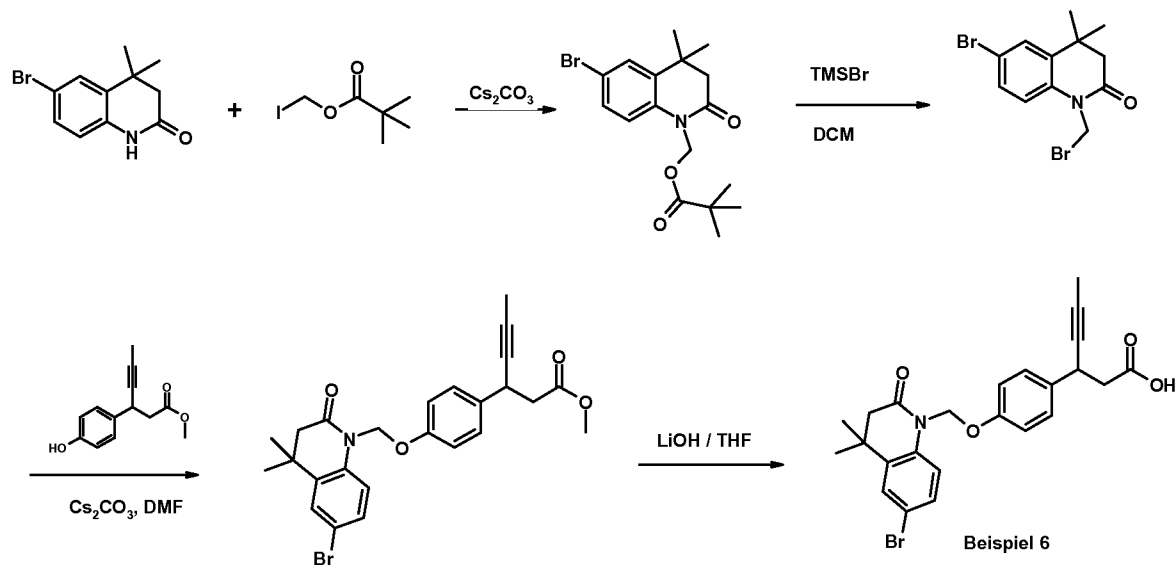
20 3-[4-(5-Bromo-3,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure



Analog zu Beispiel 1 erhält man aus 5-Bromo-3,3-diethyl-1,3-dihydro-indol-2-one, Chlormethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylester 3-[4-(5-Bromo-3,3-diethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylester.  $C_{25}H_{26}BrNO_4$  (484.39), LCMS(ESI-neg): 482.3, 484.3 (M-H<sup>+</sup>).

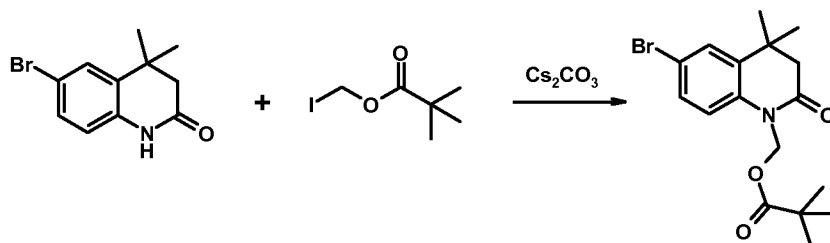
### Beispiel 6

10 3-[4-(6-Bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylester



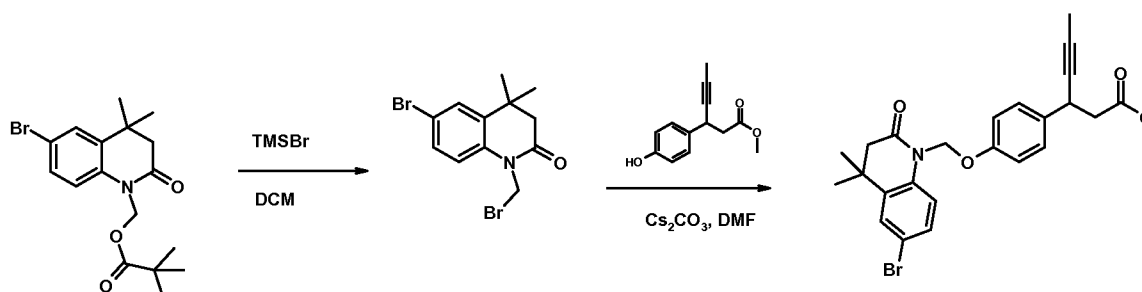
2,2-Dimethyl-propionsäure-6-bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethylester





- 1.0 g 6-Bromo-3,4-dihydro-4,4-dimethylchinolin-2(1H)-on wurde in 10 ml trockenem DMF gelöst, 3.85 g Cäsiumcarbonat wurden zugegeben und unter Wasserkühlung wurden 953 mg Jodmethylpivalat zugetropft und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Versuch stand bei Raumtemperatur über Nacht. Dann wurden bei Raumtemperatur weitere 0,4 ml Jodmethylpivalat zugegeben und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. (Nach DC und LC-MS ist noch Edukt in der Reaktionslösung). Es wurden 50 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, anschließend im Vakuum eingeeengt und an Kiesegel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester als linearer Gradient 100 % n-Heptan => 100% Essigsäureethylester gereinigt. Man erhielt 700 mg 2,2-Dimethylpropionsäure-6-bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethyl ester.
- C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub> (368.27), LCMS(ESI-pos): 266.0, 268.0 (M-Pivalat<sup>-</sup>); DC in n-Heptan/Essigsäureethylester = 4/1: R<sub>f</sub> = 0,29.

3-[4-(6-Bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäuremethylester



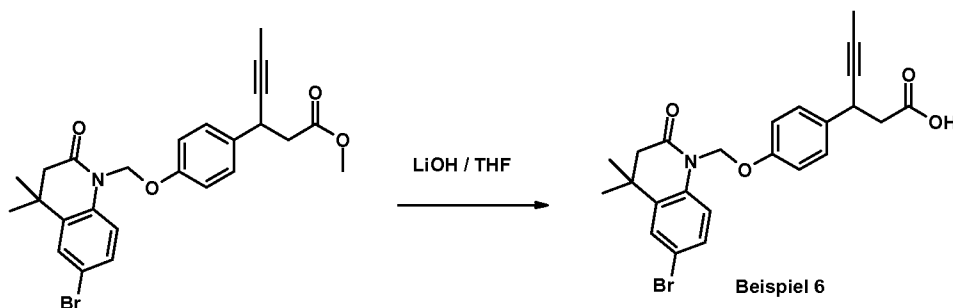
20

100 mg 2,2-Dimethyl-propionsäure-6-bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethyl ester wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nun wurden 71.7 µl Bromtrimethylsilan langsam zugetropft. Es wurde 30

Minuten bei 0°C unter Eiskühlung nachgerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 2 ml Dichlormethan und 5 ml n-Heptan gelöst. Dann wurden die Lösungsmittel abermals im Vakuum entfernt. Der Rückstand und 71 mg 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoylester wurden in 5 ml trockenem DMF vorgelegt, 265 mg Cäsiumcarbonat wurde zugegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Versuch stand bei Raumtemperatur über Nacht und wurde dann mit 100 ml Essigsäureethylester verdünnt und mit 40 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit dem Lösungsmittelgemisch n-Heptan/Essigsäureethylester = 4:1 gereinigt. Man erhielt 91 mg 3-[4-(6-Bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylester. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BrNO<sub>4</sub> (484.39), LCMS(ESI-pos): 484.1, 486.1 (M+H<sup>+</sup>); DC in n-Heptan/Essigsäureethylester = 4:1: R<sub>f</sub> = 0.15.

15

3-[4-(6-Bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylester



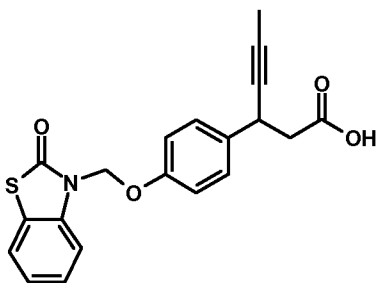
91 mg 3-[4-(6-Bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylester wurden in 1.4 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1N LiOH-Lösung versetzt. Der Versuch rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur und stand bei Raumtemperatur über Nacht. Anschließend wurde mit 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH 1 gestellt und mit 80 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 27.0 mg 3-[4-(6-Bromo-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoylester.

25

$C_{24}H_{24}BrNO_4$  (470.37), LCMS(ESI-neg): 468.3, 470.3 (M-H<sup>+</sup>).

### Beispiel 7

3-[4-(2-Oxo-benzothiazol-3-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure



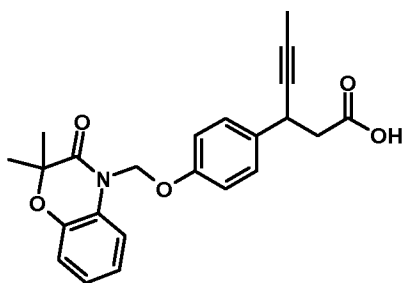
5

Analog zu Beispiel 6 erhält man aus 3H-Benzothiazol-2-on, Jodmethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoilsäuremethylester 3-[4-(2-Oxo-benzothiazol-3-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

10  $C_{20}H_{17}NO_4S$  (367.43), LCMS(ESI-neg): 366.3 (M-H<sup>+</sup>).

### Beispiel 8

3-[4-(2,2-Dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure



15

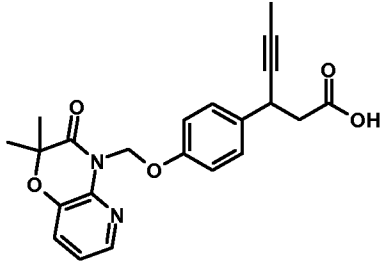
Analog zu Beispiel 6 erhält man aus 2,2-Dimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, Jodmethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoilsäuremethylester 3-[4-(2,2-Dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure.

$C_{23}H_{23}NO_5$  (393.44), LCMS(ESI-pos): 394.2 (M+H<sup>+</sup>).

20

### Beispiel 9

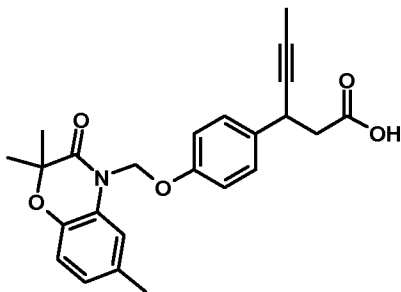
3-[4-(2,2-Dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoilsäure



Analog zu Beispiel 6 erhält man aus 2,2-Dimethyl-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on, Jodmethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic säuremethylester 3-[4-(2,2-Dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoic säure.  $C_{22}H_{22}N_2O_5$  (394.43), LCMS(ESI-pos): 395.3 ( $M+H^+$ ).

### Beispiel 10

3-[4-(2,2,6-Trimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoic säure



Analog zu Beispiel 6 erhält man aus 2,2,6-Triimethyl-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on, Jodmethylpivalat und 3-(4-Hydroxy-phenyl)-hex-4-ynoic säuremethylester 3-[4-(2,2,6-Trimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-ylmethoxy)-phenyl]-hex-4-ynoic säure.  $C_{24}H_{25}NO_5$  (407.47), LCMS(ESI-neg): 406.4 ( $M-H^+$ ).

### LC/MS Methode

Säule: Waters UPLC BEH C18 2.1\*50 mm; 1.7  $\mu$ m  
 Lösungsmittel:  $H_2O+0.05\%$  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, Temperatur: 0.9 ml/min 55°C

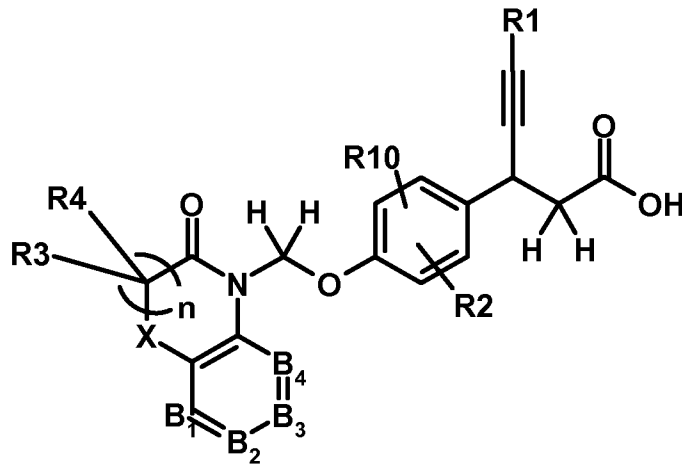
Table 3: Analytische Daten

Bsp.	MW [g/mol]	Ionisierung	Gemessenes Ion	Gemessene Masse [m/e]	Retention-Zeit [Min]	Formel
11	411,43	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	412,2	1,19	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>5</sub>
12	429,42	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	430,22	1,20	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>5</sub>
13	411,43	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	412,24	1,18	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>5</sub>
14	411,43	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	412,22	1,17	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>5</sub>
15	394,43	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	395,22	1,05	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
16	395,43	ES-	[M-H] <sup>-</sup>	394,24	1,16	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>4</sub>
17	395,43	ES-	[M-H] <sup>-</sup>	394,2	1,17	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>4</sub>
18	395,43	ES-	[M-H] <sup>-</sup>	394,2	1,16	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>4</sub>
19	413,42	ES-	[M-H] <sup>-</sup>	412,16	1,17	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>
20	423,53	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	424,18	1,26	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> S
21	467,56	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	468,28	1,39	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>
22	453,54	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	454,27	1,36	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>
23	471,53	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	472,26	1,35	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> FNO <sub>4</sub>
24	483,56	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	484,28	1,34	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>
25	501,55	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	502,37	1,23	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> FNO <sub>5</sub>
26	467,56	ES-	[M-H] <sup>-</sup>	466,39	1,28	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>4</sub>
27	471,53	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	472,26	1,35	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> FNO <sub>4</sub>
28	481,59	ES-	[M-H] <sup>-</sup>	480,32	1,31	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub>
29	481,59	ES-	[M-H] <sup>-</sup>	480,4	1,31	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub>
30	481,59	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	482,31	1,42	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub>
31	485,55	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	486,31	1,39	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> FNO <sub>4</sub>
32	485,55	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	486,31	1,38	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> FNO <sub>4</sub>
33	485,55	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	486,24	1,38	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> FNO <sub>4</sub>
34	501,55	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	502,3	1,33	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> FNO <sub>5</sub>
35	501,55	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	502,27	1,35	C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> FNO <sub>5</sub>
36	509,65	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	510,36	1,34	C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> NO <sub>4</sub>
37	481,59	ES+	[M+H] <sup>+</sup>	482,32	1,42	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub>

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



I

10 worin bedeuten

R1 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei der Alkylrest, Alkylenrest und Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

15

R2, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

20

X eine Bindung, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO-, -SOCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -N(R<sub>11</sub>)-;

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;

- R3, R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei der Alkylrest, Alkylenrest und Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;
- 5 R9 H, F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylrest, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest einfach oder
- 10 mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SF<sub>5</sub>;
- R11 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- 15 n 0, 1, 2;
- und deren physiologisch verträgliche Salze.
- 20 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten
- R1 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei
- 25 der Alkylrest, Alkylenrest und Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;
- R2, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;
- 30 X eine Bindung, -O-, -S-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;
- B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;

R3, R4, R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, wobei der Alkylrest, Alkylenrest und Cycloalkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

5

R9 H, F, Cl, Br, I, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, SF<sub>5</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclus, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylrest, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkylrest, 4 bis 12-gliedriger Heterocyclusrest einfach oder mehrfach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, SF<sub>5</sub>;

10

n 0, 1;

15

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

20

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

25

R2 H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

R10 H;

30

X eine Bindung, -O-, -S-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;



R3, R4 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

5

R9 H, F, Cl, Br, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F;

n 0, 1;

10

und deren physiologisch verträgliche Salze.

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

15

R1 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

20 R2 H, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest einfach oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann;

R10 H;

25 X eine Bindung, -O-, -S-, -(CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)-;

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> unabhängig voneinander -N- oder -C(R<sub>9</sub>)-;

R3, R4 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

30

R7, R8 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R9 H, F, Cl, Br, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F;

n 0, 1;

5

und deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, zur  
10 Anwendung als Arzneimittel.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

15 7. Arzneimittel, gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen weiteren Wirkstoff enthält.

8. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämische Wirkstoffe, HMGCoA-  
20 Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Modulator, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen  
25 Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione,  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese,  
30 Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1,

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

9. Arzneimittel, gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff Metformin, Arcabose, Glibenclamid, Glimepirid, Gliclazid, Gliquidon, Pioglitazon, Rosiglitazon, Exenatid, Miglitol, Vildagliptin, Sitagliptin, Repaglinid, 20 Nateglinid oder Mitiglinid enthält.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Blutzuckersenkung.

25 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Behandlung des Diabetes.

12. Verwendung der gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Erhöhung der Insulinausschüttung.

30

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/060177

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/34 C07D265/36 C07D277/68 C07D498/04 C07D215/227  
 A61K31/404 A61K31/4704 A61K31/538 A61K31/428 A61K31/5383

ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN 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 [US]; AKERMAN MICHELLE [US]; HOUZE JONATHAN [US]; LIN DANIEL) 22 September 2005 (2005-09-22) the whole document -----	1-13
A	WO 2007/033002 A1 (AMGEN INC [US]; AKERMAN MICHELLE [US]; BROWN SEAN [US]; HOUZE JONATHAN) 22 March 2007 (2007-03-22) the whole document -----	1-13
A	EP 2 096 109 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 2 September 2009 (2009-09-02) the whole document -----	1-13
A	EP 1 559 422 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 3 August 2005 (2005-08-03) the whole document -----	1-13

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2011

Date of mailing of the international search report

27/07/2011

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

Fink, Dieter

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/060177

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005086661	A2	22-09-2005	AR 048306 A1 19-04-2006
			AU 2005220728 A1 22-09-2005
			BR PI0508098 A 17-07-2007
			CA 2558585 A1 22-09-2005
			CN 1946666 A 11-04-2007
			EA 200601388 A1 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 A1 05-01-2006
US 2007142384 A1 21-06-2007			
-----			
WO 2007033002	A1	22-03-2007	AR 057815 A1 19-12-2007
			AU 2006291234 A1 22-03-2007
			CA 2621949 A1 22-03-2007
			EP 1924546 A1 28-05-2008
-----			
EP 2096109	A1	02-09-2009	AR 064049 A1 11-03-2009
			AU 2007326449 A1 05-06-2008
			CA 2671080 A1 05-06-2008
			CN 101553469 A 07-10-2009
			WO 2008066097 A1 05-06-2008
			KR 20090083935 A 04-08-2009
			RU 2009125019 A 10-01-2011
			US 2010152165 A1 17-06-2010
ZA 200903646 A 25-08-2010			
-----			
EP 1559422	A1	03-08-2005	AU 2003277576 A1 07-06-2004
			CA 2505322 A1 21-05-2004
			WO 2004041266 A1 21-05-2004
			US 2009012093 A1 08-01-2009
-----			

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2011/060177

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 INV. C07D209/34 C07D265/36 C07D277/68 C07D498/04 C07D215/227  
 A61K31/404 A61K31/4704 A61K31/538 A61K31/428 A61K31/5383  
 ADD.  
 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**  
 Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
 C07D

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

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN 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 [US]; AKERMAN MICHELLE [US]; HOUZE JONATHAN [US]; LIN DANIEL) 22. September 2005 (2005-09-22) das ganze Dokument -----	1-13
A	WO 2007/033002 A1 (AMGEN INC [US]; AKERMAN MICHELLE [US]; BROWN SEAN [US]; HOUZE JONATHAN) 22. März 2007 (2007-03-22) das ganze Dokument -----	1-13
A	EP 2 096 109 A1 (ASTELLAS PHARMA INC [JP]) 2. September 2009 (2009-09-02) das ganze Dokument -----	1-13
A	EP 1 559 422 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 3. August 2005 (2005-08-03) das ganze Dokument -----	1-13

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
12. Juli 2011	27/07/2011

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  Fink, Dieter
--	---

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/060177

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005086661 A2	22-09-2005	AR 048306 A1	19-04-2006
		AU 2005220728 A1	22-09-2005
		BR PI0508098 A	17-07-2007
		CA 2558585 A1	22-09-2005
		CN 1946666 A	11-04-2007
		EA 200601388 A1	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 A1	05-01-2006
US 2007142384 A1	21-06-2007		
-----			
WO 2007033002 A1	22-03-2007	AR 057815 A1	19-12-2007
		AU 2006291234 A1	22-03-2007
		CA 2621949 A1	22-03-2007
		EP 1924546 A1	28-05-2008
-----			
EP 2096109 A1	02-09-2009	AR 064049 A1	11-03-2009
		AU 2007326449 A1	05-06-2008
		CA 2671080 A1	05-06-2008
		CN 101553469 A	07-10-2009
		WO 2008066097 A1	05-06-2008
		KR 20090083935 A	04-08-2009
		RU 2009125019 A	10-01-2011
		US 2010152165 A1	17-06-2010
ZA 200903646 A	25-08-2010		
-----			
EP 1559422 A1	03-08-2005	AU 2003277576 A1	07-06-2004
		CA 2505322 A1	21-05-2004
		WO 2004041266 A1	21-05-2004
		US 2009012093 A1	08-01-2009
-----			