

(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
19. Juni 2008 (19.06.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/071288 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

[DE/DE]; Birkenweg 8, 64331 Weiterstadt (DE). TSAK-LAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langgewann 5a, 69469 Weinheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/009961

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. November 2007 (17.11.2007)

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 058 236.5

11. Dezember 2006 (11.12.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt (DE).

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

(72) Erfinder; und

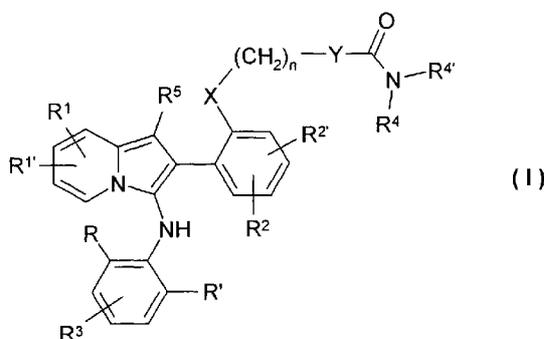
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). BEIER, Norbert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Str. 11, 64354 Reinheim (DE). BURGDORF, Lars, Thore [DE/DE]; Gabelsbergerstrasse 21, 60389 Frankfurt am Main (DE). GERICKE, Rolf [DE/DE]; Mozartstr. 19, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE). KLEIN, Markus

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: INDOLIZINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTIDIABETICS

(54) Bezeichnung: INDOLIZINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIDIABETIKA



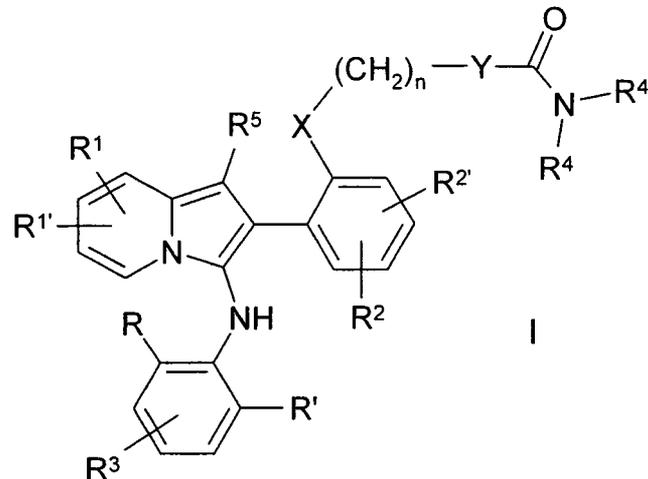
(57) Abstract: New compounds of the formula (I) in which X, Y, R, R', R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵ and n have the definitions specified in claim 1 are suitable for use as antidiabetics.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I), worin X, Y, R, R', R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵ und n die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, eignen sich als Antidiabetika.

WO 2008/071288 A1

INDOLIZINDERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIDIABETIKA

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- R, R' jeweils unabhängig voneinander A, OA oder Hal,
R¹, R^{1'} jeweils unabhängig voneinander H, A, F oder Cl,
R², R^{2'} jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OH, OA, CN, NO₂,
NR⁴R^{4'}, CH₂NR⁴R^{4'}, O(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O(CH₂)_mOR⁴,
NH(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O(C=O)(CH₂)_mNR⁴R^{4'},
NH(C=O)(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂O(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂OR⁴ oder
COOR⁴,
R³ H, A oder Hal,
R⁴, R^{4'} jeweils unabhängig voneinander H oder A,
R⁵ CN, COOA oder COOH,
X, Y jeweils unabhängig voneinander O, NH, CH₂ oder fehlt,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,
worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,
oder Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen,
Hal F, Cl, Br oder I,
m 1, 2 oder 3,

n 0, 1 oder 2,
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Sie zeigen SGLT1 und SGLT2 (sodium dependent glucose co-transporter) inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von Diabetes vom Typ 1 und Typ 2 eingesetzt werden.

15

20

Die Absorption von Glucose im Bürstensaum des Dünndarms und in den proximalen Nierentubuli gegen einen Konzentrationsgradienten erfolgt über epitheliale natriumabhängige Glucose-Cotransporter (SGLTs). Es wurden mindestens zwei größere Klassen von SGLTs beschrieben:

25

SGLT1 (beispielsweise Lee W.S. et al. (1994) The high-affinity Na⁺/Glucose co-transporter: reevaluation of function and distribution of expression. J. Biol. Chem. 269, 12032-12039) und SGLT2 (beispielsweise Mackenzie B. et al. (1994) SAAT1 ist a low-affinity Na⁺/glucose cotransporter and not an amino acid transporter. J. Biol. Chem. 269, 22488-22491).

30

Es wird angenommen, dass SGLT1 für die Absorption von Glucose im Darm wichtig ist, wohingegen SGLT2 wahrscheinlich für die Reabsorption von frei filtrierter Glucose in der Niere hauptsächlich verantwortlich ist.

35

Die hauptsächliche Veränderung bei Diabetes mellitus ist Hyperglykämie. Dies ist nicht nur ein Symptom der Erkrankung, sondern auch ein potentieller pathogener Faktor, der zu multiplen chronischen diabetischen mikro- und makrovaskulären Komplikationen und einer Störung der
5 Insulinsekretion und Empfindlichkeit führt (Klein R. (1995), Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes, Diabetes Care 18, 258-268; Rossetti L. (1995), Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus, Clin. Invest. Med. 18, 255-260). Somit ist beim Diabetes-Patient die ausschließliche Regulation der Blut-Glucosespiegel innerhalb des normalen Bereichs ein wichtiges Therapieziel. Entsprechend ihrer beschriebenen Funktion führt eine Hemmung der SGLTs zu einer verringerten Absorption und gesteigerten
10 Ausscheidung von Glucose, sowie zu einer anschließenden Abnahme der Blut-Glucosespiegel. Somit kann die Unterdrückung der SGLTs eine geeignete Alternative zur Behandlung von Diabetes sein.

20 In der Literatur sind mehrere Substanzklassen mit SGLT-Wirkung beschrieben. All diesen Strukturen diene als Leitbild der Naturstoff Phlorizin.

Aromatische Glycosidderivate kennt man aus WO 2004/052902 und WO 2004/052903. Propiophenonglycoside sind beschrieben in WO 0280936,
25 WO 0280935, JP 2000080041 und EP 850948. Glucopyranosyloxybenzylbenzole sind in WO 0244192, WO 0228872 und WO 0168660 beschrieben. Glucopyranosyloxy-pyrazole kennt man aus WO 0268440, WO 0268439, WO 0236602 und WO 0116147. O-Glycosidbenzamide sind
30 in WO 0174835 und WO 0174834 offenbart. C-Arylglycoside sind in WO 0127128 und US 2002137903 beschrieben. Alle bekannten Strukturen enthalten als sehr wichtiges Strukturelement die Glucose. Ferner sind aus US 2002/132807 Diarylsulfid-Verbindungen zur Behandlung von
35 Entzündungs- und Immun-Erkrankungen bekannt. In EP 0 953 357 A1 werden allgemein Glycosid-Verbindungen als renale Drug-Carrier und in

WO 95/23780 4-Hydroxy-phenoxy-hetero-cycloalkyl-Verbindungen als Hautaufheller beschrieben.

Andere Indolizinderivate kennt man aus WO 2004/108722 und aus Bioorg. Med. Chem. Lett. **2006**, *16*, 3998ff.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen ein hohes Splitting in bezug auf die gewünschte Affinität von SGLT₂ zu SGLT₁ auf.

10

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Glucosestoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker-senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika) eingesetzt werden.

15

20

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Prävention und Behandlung von diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie sowie Syndrom X, Obesitas, Herzinfarkt, myocardialem Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Entzündungen, Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten, bevorzugt ist die Behandlung von Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie zur Prävention und Behandlung von diabetischen Spätschäden, Syndrom X und Obesitas.

25

30

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von Diabetes vom Typ 1 und Typ 2.

35

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

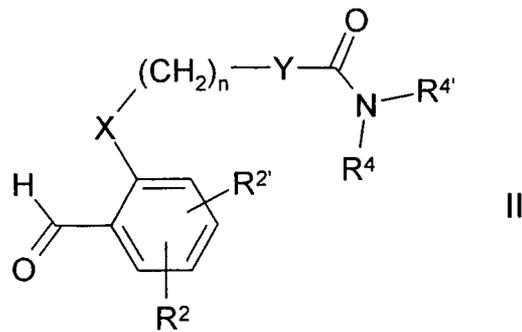
- 5 -

sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

5

10



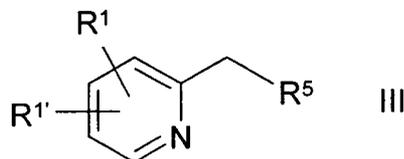
worin

X, Y, R², R^{2'}, R⁴, R^{4'} and n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

mit einer Verbindung der Formel III

20



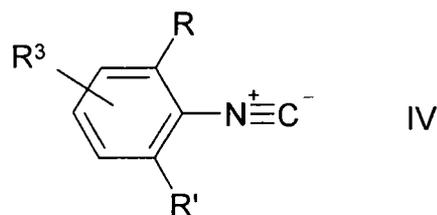
worin

R¹, R^{1'} und R⁵ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

25

und mit einer Verbindung der Formel IV

30



35

worin

R, R' und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und/oder

5 eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen
(Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren
10 sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der
Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen
an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen
Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder
15 Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die
Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte
Prodrug-Verbindungen.

20 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen,
Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die
im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen
Verbindungen gespalten werden.

25 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungs-
gemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)
beschrieben ist.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen
Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im
Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereo-
isomerer Verbindungen.

35

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

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

10 Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter X, Y, R, R', R¹, R^{1'}, R², R^{2'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵ und n die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

15 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,
20 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-
25 Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
30 Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

R, R' bedeuten vorzugsweise, jeweils unabhängig voneinander A oder Hal, besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Chlor.

35 R¹, R^{1'} bedeuten vorzugsweise H oder F.

- in Ic $R^1, R^{1'}$ jeweils unabhängig voneinander H oder F
bedeuten;
- 5 in Id $R^2, R^{2'}$ jeweils unabhängig voneinander H, A oder OA
bedeuten;
- 10 in Ie $R^4, R^{4'}$ jeweils unabhängig voneinander H oder CH_3
bedeuten;
- 15 in If R^3 H bedeutet;
- in Ig R^5 CN bedeutet;
- 20 in Ih X O bedeutet;
- 25 in Ii Y fehlt
bedeutet;
- 30 in Ij R, R' jeweils unabhängig voneinander A oder Hal,
 $R^1, R^{1'}$ jeweils unabhängig voneinander H oder F,
 $R^2, R^{2'}$ jeweils unabhängig voneinander H, A oder OA,
 R^3 H,
 $R^4, R^{4'}$ jeweils unabhängig voneinander H oder CH_3 ,
35 R^5 CN,
X O,
Y fehlt,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5
oder 6 C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt
sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1

bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)
beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-
nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch
von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch
machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III und IV sind in der Regel
bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten
Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem
man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III und IV
umsetzt.

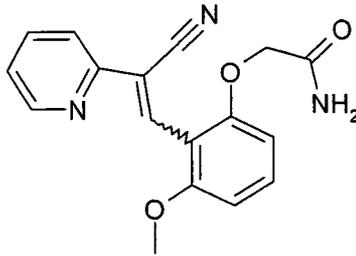
Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart einer organischen Base, wie z.B. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

5 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 30° und 120°, besonders bevorzugt zwischen 60° und 110°C.

10 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder
15 Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon;
20 Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder
25 Gemische der genannten Lösungsmittel; besonders bevorzugt ist n-Butanol.

Die Umsetzung wird in der Regel als Eintopfreaktion durchgeführt. Man
30 kann die Reaktion aber auch zweistufig durchführen. Hierbei wird zunächst eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt. Dabei entsteht ein Intermediat, das dann mit einer Verbindung der Formel IV umgesetzt wird.

Das Intermediat, das bei der Herstellung von "A1" auftritt, hat folgende
35 Struktur:



5

Pharmazeutische Salze und andere Formen

10

Die genannten Verbindungen der Formel I lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt.

15

Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen

20

25

30

35

mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie

Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, 5 Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), 10 Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, 15 Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

20 Weiterhin zählen zu den Basensalzen der Verbindungen der Formel I Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben 25 genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze 30 primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propyl-

amin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin,
Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin,
Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-
5 (hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine
Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung, die basische
stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄)
10 Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid,
-bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und
Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-,
Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkyl-
15 halogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit
solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche Verbindungen
der Formel I hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind,
20 zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat,
Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat,
Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat,
Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was
25 jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden
dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden
30 Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche
Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen
der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche
Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewis-
sem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte
35 physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im

Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

5 Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain,
10 Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

Die Basenadditionssalze von sauren Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden
15 Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in
20 gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

25 Enthält eine Verbindung der Formel I mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Formel I auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium
30 und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der
35 Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder

irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder

alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/
Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

5 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen
der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-
stellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere
auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit
mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder
10 Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren
weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

15 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens
eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren
Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder
Hilfsstoffe.

20 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veteri-
närmedizin verwendet werden.

25 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die
eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, darge-
reicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g,
vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg
einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und
30 Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in
Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro
Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungs-
einheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis,
35 wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines
Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen

Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

5 Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem),
10 vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en)
15 zusammengebracht wird.

An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver
20 oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

25 So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glycerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert
30 und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.
35

Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

10

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamter, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymer-

15

20

25

30

35

materialen benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die Wirkstoffe können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindungen enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindungen in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst werden, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden. Suspensionen können durch Dispersion der Verbindungen in einem nichttoxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert

wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

5 Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon sowie die anderen Wirkstoffe lassen sich auch in Form von Liposomenzuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie
10 z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon sowie die anderen Wirkstoffe können auch
15 unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol,
20 Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen. Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet
25 sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

30 An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese
35 zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

5

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

10

15

Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

20

An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

25

An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

30

An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.

35

Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder

Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

5 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

10 An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

15 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
20 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
25 daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

30 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
35 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I sowie des anderen Wirkstoffs hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer Verbindung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der Verbindung *per se* bestimmt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff, vorzugsweise zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes, insbesondere zur Blutzuckersenkung.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend

aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart. Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe
5 www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise
10 Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-
15 Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glycogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe,
20 Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der
30 Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der
35 Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT- 501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, AVE 0897 oder wie in WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/20269
10 beschrieben, verabreicht.

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

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht. Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
20 Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221, 897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705,
25 verabreicht.

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

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512) , wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

35

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

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht. Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

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

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

30 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

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

Bei einer anderen Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

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

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

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

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

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic
30 Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4- amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-

2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 10 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethylbenzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin- Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäure-tert-butylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier;

Gomez Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on
Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder
5 Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder
Dexfenfluramin.

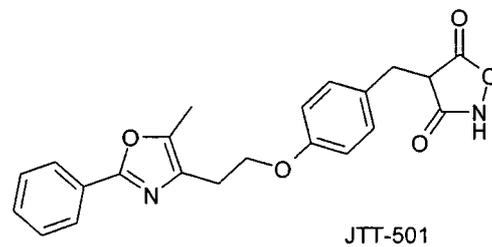
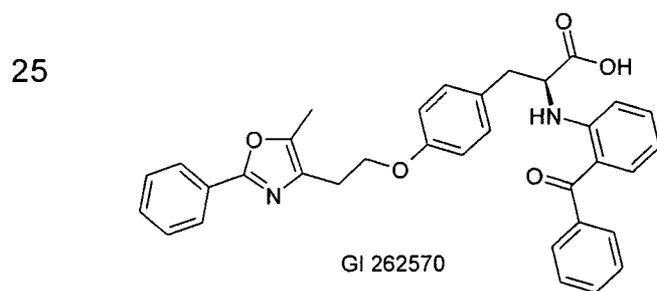
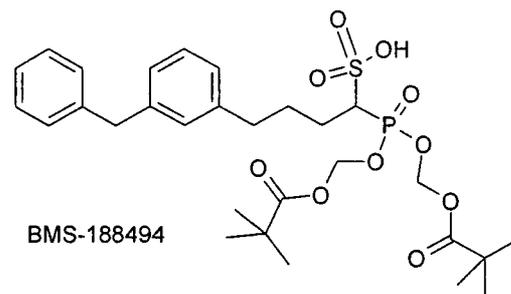
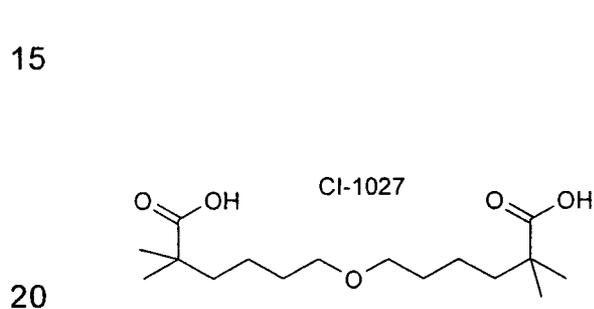
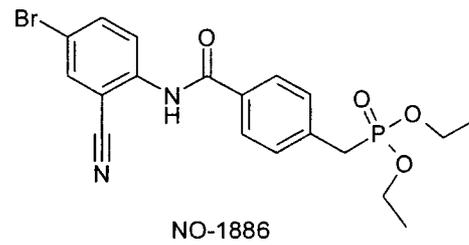
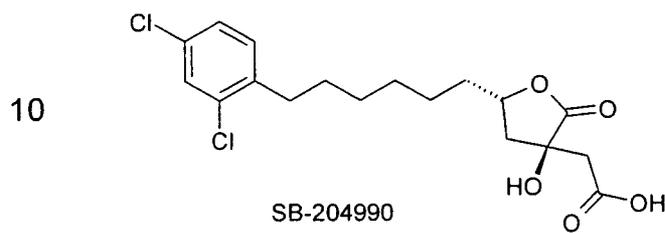
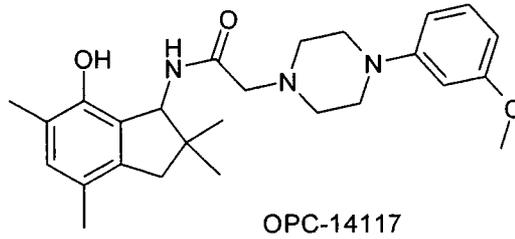
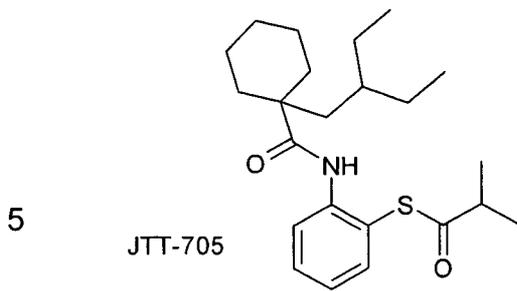
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.
10

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder
Phentermin.
15

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

Es versteht sich, daß jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen
30 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.



Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und

Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen,
und

(b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

5

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons,
individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate
Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer
10 Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren
Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in
allen Verhältnissen,
und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst
15 oder in lyophilisierter Form vorliegt.

15

Die Verbindungen können auf ihre SGLT-Hemmeigenschaften mittels
BHK-Zellen getestet werden, die SGLT1 und SGLT2 exprimieren. Die
Herstellung der Zellen und die Untersuchung kann wie nachstehend
20 beschrieben durchgeführt werden.

20

Konstruktion und Expression von SGLT1 in BHK-Zellen

Zur Konstruktion des SGLT1-Expressionsvektors (KL225) wurde das
25 SLC5A1-Gen (homolog zu NM_000343) aus einer cDNA-Bank mittels
Standard-PCR-Technologie amplifiziert und über NheI/XhoI-Stellen in den
pcDNA3.1-Expressionsvektor (Invitrogen) kloniert, welcher Neomycin als
Selektionsmarker enthielt. Bei diesem Vektor verwendet die Transkription
30 den Enhancer/Promotor des Cytomegalievirus beim Menschen.

30

Der fertige Vektor KL225 wurde zusammen mit einem zusätzlichen Vektor,
der ein Dihydrofolatreduktase-Gen als Selektionsmarker enthielt, in Zellen
eingebracht. Die Transfektion in BHK21-Zellen (ATCC CCL-10), gezüchtet
35 in DMEM-Medium (GIBCO/ BRL), angereichert mit 10% fötalem

35

Kälberserum (FCS) und 20 mM Glutamin, erfolgte mit Calciumphosphat-Transfektionen gemäß Graham, F.L. und van der Ebb, A.J. (1973), Virology 52: 456 mit 5 - 20 µg ungeschnittenen Plasmiden für 10⁷ Zellen. Stabile Transfektanten wurden in Medium selektiert, das 1 mg/ml G418 (GIBCO/BRL) und 20 - 5000 nM Methotrexat als Endkonzentration enthielt, wobei nur Zellen, die das Neomycin-Gen exprimierten und das dhfr-Gen überexprimierten, wachsen konnten. Nach 2 - 3 Wochen Wachstum wurden die Zellen kloniert (0,5 Zellen/Vertiefung) und die Klone in Radioaktivitäts-Aufnahme-Tests auf SGLT-Expression untersucht.

Konstruktion und Expression von SGLT2 in BHK-Zellen

Zur Konstruktion des SGLT2-Expressionsvektors (KL224) wurde das SLC5A2-Gen (homolog zu NM_003041) aus einer cDNA-Bank mittels Standard-PCR-Technologie amplifiziert und über NheI/XhoI-Stellen in PCI-neo Expressionsvektor (Promega) kloniert, der Neomycin als Selektionsmarker enthielt. In diesem Vektor verwendet die Transkription den Enhancer/Promotor des Cytomegalie-Virus beim Menschen und das Polyadenylierungssignal von SV40.

Der fertige Vektor KL224 wurde zusammen mit einem zusätzlichen Vektor, der ein Dihydrofolatreduktase-Gen als Selektionsmarker enthielt, in Zellen eingebracht. Die Transfektion in BHK21-Zellen (ATCC CCL-10), gezüchtet in DMEM-Medium (GIBCO/ BRL), angereichert mit 10% fötalem Kälberserum (FCS) und 20 mM Glutamin, erfolgte mit Calciumphosphat-Transfektionen gemäß Graham, F.L. und van der Ebb, A.J. (1973), Virology 52: 456 mit 5 - 20 µg ungeschnittenen Plasmiden für 10⁷ Zellen. Stabile Transfektanten wurden in Medium selektiert, das 1 mg/ml G418 (GIBCO/BRL) und 20 - 5000 nM Methotrexat als Endkonzentration enthielt, wobei nur Zellen, die das Neomycin-Gen exprimierten und das dhfr-Gen überexprimierten, wachsen konnten. Nach 2 - 3 Wochen Wachstum wurden die Zellen kloniert (0,5 Zellen/Vertiefung) und die Klone in Radioaktivitäts-Aufnahme-Tests auf SGLT-Expression untersucht.

Verfahren zur Messung der SGLT1/2-Aktivität

Prinzipiell wurde die Aufnahme von ^{14}C - α -Methyl-D-glucopyranosid (AMG) beispielsweise in *Xenopus*-Oozyten, denen die entsprechende cRNA

5 injiziert wurde, beschrieben (beispielsweise Wen-Sen Lee et al. (1994), J. Biol. Chem. 269, 12032-12039; Guofeng You et al. (1995), J. Biol. Chem. 270, 29365-29371).

Ein in 96 Vertiefungen durchgeführter Test auf Zellbasis wurde entwickelt

10 und an die HTS-Anforderungen angepasst:

BHK-Zellen (transfiziert mit SGLT1 oder SGLT2) wurden in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen (Cultureplates, Perkin Elmer) überimpft. Nach mindestens 24 Std. wurde das Medium enternt und die

15 Zellschicht wurde mit Testpuffer (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES, 5 mM Tris, mit 1 M KOH auf pH-Wert 7,4 eingestellt) gewaschen. Nach Zugabe von 40 μl Testpuffer 50 μl AMG (50 μM für SGLT1 bzw. 2 mM für SGLT2) in Gegenwart oder Abwesenheit von

20 Verbindungen wurden die Zellen in einem Gesamtvolumen von 100 μl bei 37°C für 90 min. inkubiert. Der Überstand wurde abgesaugt und verworfen. Die Zellen wurden gewaschen und durch Zugabe von 50 μl Wasser lysiert. Nach 10 min bei Raumtemperatur wurden 200 μl Mircrosocint 40 (Perkin

25 Elmer) hinzu gefügt. Die Radioaktivität wurde in einem Topcount Mikroplatten-Szintillationszähler (Perkin Elmer) gezählt. Die unspezifische Aufnahme wurde in natriumfreiem Testpuffer (266 mM Saccharose, 2 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM HEPES, 5 mM Tris, mit 1 M KOH auf pH-Wert 7,4 eingestellt) bestimmt.

30

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des

35 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase

über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

5 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

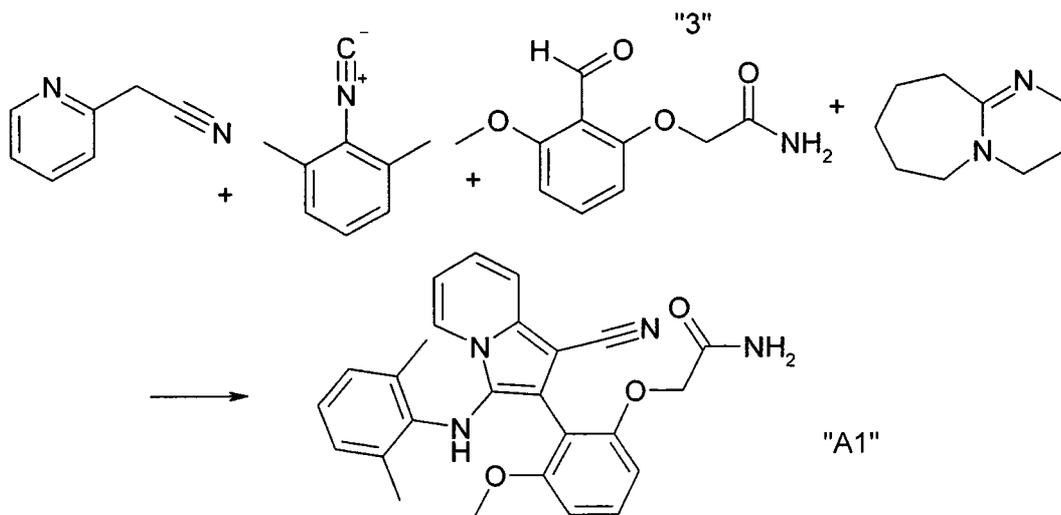
10 Beispiel 1

Die Herstellung von 2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-3-methoxy-phenoxy}-acetamid ("A1") erfolgt analog nachstehendem Schema:

15

20

25



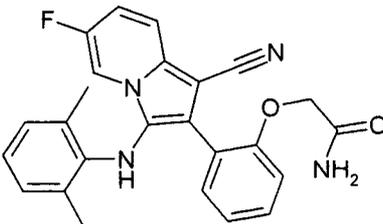
30

0,12 g (1.0 mmol) 2-Pyridylacetonitril, 0,14g (1.0mmol) 2,6-Dimethyl-phenylisocyanid und 0,21g (1.0mmol) "3" und werden in 15mL 1-Butanol gelöst und anschließend 15µL (1.4mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100°C erhitzt und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird anschließend wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 0,07 g (15%) "A1" als Feststoff;

35

F. 227-229°; MS-EI (M^+) = 440; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7,87 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,22 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J = 6,7$ und $8,1$ Hz), 6,96 (1H, s), 6,88-6,84 (2H, m), 6,75 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,65-6,60 (2H, m), 6,47 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 4,38 (2H, dd, $J = 15,1$ und $11,2$ Hz), 3,65 (3H, s), 1,80 (6H, s).

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

Nr.	Name und/oder Struktur	F. [°C] / MS-EI (M^+)
"A2"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid	193-195 / 410
15	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7,83 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,32-7,25 (1H, m), 7,18-7,10 (1H, m), 7,09 (1H, s), 6,98 (1H, t, $J = 7,4$), 6,90 (2H, t, $J = 7,9$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,64 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 4,49 (2H, s), 1,80 (6H, s)	
20	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-5-methoxy-3-methylphenoxy}-acetamid	226-227 / 454
25	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7,88 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,13 (1H, dd, $J = 6,8$ Hz), 7,00 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,88 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,81-6,76 (2H, m), 6,66 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,46 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,21 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 4,33 (2H, s), 3,72 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,80 (6H, s)	
30	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid	
		
35	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dichlor-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid	

	"A6"	2-{2-[1-Cyan-3-(2-chlor-6-methyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid	
5	"A7"	2-{2-[1-Cyan-3-(2-ethyl-6-methyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid	
	"A8"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6,8-difluor-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid	
10	"A9"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3-methyl-phenoxy}-acetamid	
	"A10"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3-methoxy-phenoxy}-acetamid	
15	"A11"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-3,5-dimethoxy-phenoxy}-acetamid	
	"A12"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-3-ethyl-phenoxy}-acetamid	236-237
20	"A13"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-5-methoxy-phenoxy}-acetamid	
	"A14"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6,8-difluor-indolizin-2-yl]-3-methoxy-phenoxy}-acetamid	
25	"A15"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6,8-difluor-indolizin-2-yl]-3-ethyl-phenoxy}-acetamid	
	"A16"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3-ethyl-phenoxy}-acetamid	
30	"A17"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3,5-dimethoxy-phenoxy}-acetamid	
35	"A18"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dichloro-phenylamino)-indolizin-2-yl]-3-ethyl-phenoxy}acetamid	224-226

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

Tabelle 1

5

Verbindung Nr.	SGLT ₁ -IC ₅₀	SGLT ₂ -IC ₅₀
"A1"	B	A
"A2"	B	A
"A3"		

10

IC₅₀: 10 nM - 1 µM = A
1 µM - 10 µM = B
> 10 µM = C

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

5

Beispiel A: Injektionsgläser

10

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

20

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

30

Beispiel C: Lösung

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

35

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

5 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

10 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

15 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

20 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

30

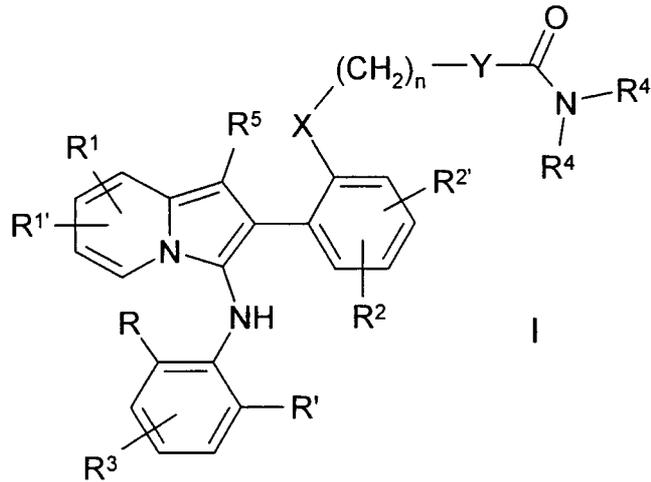
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



15

worin

R, R' jeweils unabhängig voneinander A, OA oder Hal,

R¹, R^{1'} jeweils unabhängig voneinander H, A, F oder Cl,

R², R^{2'} jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OH, OA, CN, NO₂,

20

NR⁴R^{4'}, CH₂NR⁴R^{4'}, O(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O(CH₂)_mOR⁴,

NH(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O(C=O)(CH₂)_mNR⁴R^{4'},

NH(C=O)(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂O(CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂OR⁴ oder

COOR⁴,

R³ H, A oder Hal,

25

R⁴, R^{4'} jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R⁵ CN, COOA oder COOH,

X, Y jeweils unabhängig voneinander O, NH, CH₂ oder fehlt,

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen,

30

worin 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

oder Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1, 2 oder 3,

n 0, 1 oder 2,

35

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können,
bedeutet,
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 15
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
R, R' jeweils unabhängig voneinander A oder Hal
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
20 Verhältnissen.
4. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-3,
worin
25 R¹, R^{1'} jeweils unabhängig voneinander H oder F
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
30 Verhältnissen.
5. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,
worin
35 R², R^{2'} jeweils unabhängig voneinander H, A oder OA
bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

- 5 6. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin R^4 , $R^{4'}$ jeweils unabhängig voneinander H oder CH_3 bedeuten,
- 10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 15 7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin R^3 H bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
- 20 Verhältnissen.
8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6, worin
- 25 R^5 CN bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.
- 30 9. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8, worin X O bedeutet,
- 35 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,
worin
5 Y fehlt
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 10
11. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,
worin
15 R, R' jeweils unabhängig voneinander A oder Hal,
R¹, R^{1'} jeweils unabhängig voneinander H oder F,
R², R^{2'} jeweils unabhängig voneinander H, A oder OA,
R³ H,
R⁴, R^{4'} jeweils unabhängig voneinander H oder CH₃,
20 R⁵ CN,
X O,
Y fehlt,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
C-Atomen, worin 1-5 H-Atome durch F ersetzt sein können,
25 Hal F, Cl, Br oder I,
n 1
bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
30 und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
12. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe
- 35

Nr.	Name
	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-3-methoxy-phenoxy}-acetamid
5	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid
	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-5-methoxy-3-methylphenoxy}-acetamid
10	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid
	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dichlor-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid
15	2-{2-[1-Cyan-3-(2-chlor-6-methyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid
	2-{2-[1-Cyan-3-(2-ethyl-6-methyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid
20	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6,8-difluor-indolizin-2-yl]-phenoxy}-acetamid
	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3-methyl-phenoxy}-acetamid
25	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3-methoxy-phenoxy}-acetamid
	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-3,5-dimethoxy-phenoxy}-acetamid
30	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-indolizin-2-yl]-3-ethyl-phenoxy}-acetamid
	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-5-methoxy-phenoxy}-acetamid
35	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6,8-difluor-indolizin-2-yl]-3-methoxy-phenoxy}-acetamid
	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6,8-difluor-indolizin-2-yl]-3-ethyl-phenoxy}-acetamid

"A16"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3-ethyl-phenoxy}-acetamid
"A17"	2-{2-[1-Cyan-3-(2,6-dimethyl-phenylamino)-6-fluor-indolizin-2-yl]-3,5-dimethoxy-phenoxy}-acetamid

5

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

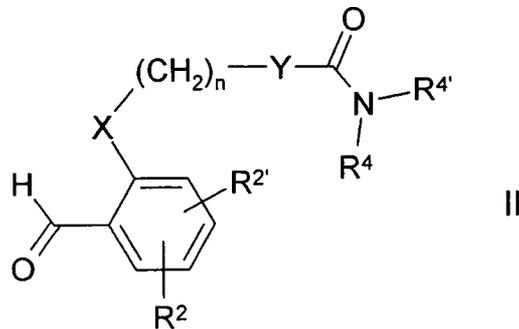
10

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-12 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

15

- a) eine Verbindung der Formel II

20



25

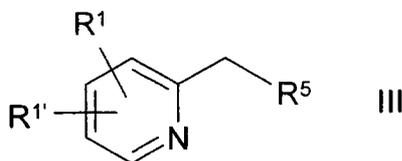
worin

X, Y, R², R^{2'}, R⁴, R^{4'} and n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30

mit einer Verbindung der Formel III

35



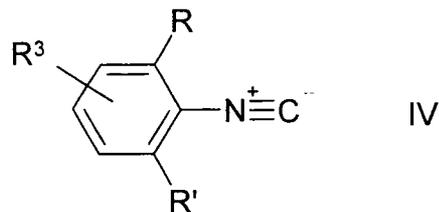
worin

R^1 , $R^{1'}$ und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

5

und mit einer Verbindung der Formel IV

10



worin R, R' und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15

umsetzt,

20

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

25

14. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

30

15. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

35

- 5
16. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.
- 10
17. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Blutzuckersenkung.
- 15
18. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Salze und Solvate und einem weiteren Arzneimittelwirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Typ 1 und Typ 2 Diabetes.
- 20
19. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
- 25 und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 30
20. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze, Salze und Solvate und einem weiteren Arzneimittelwirkstoff zur Herstellung eines Arzneimittels zur Blutzuckersenkung.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/009961

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D471/04 A61K31/437

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/094235 A (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; MILBURN MICHAEL [US]; MILNE JILL [US]) 8 September 2006 (2006-09-08) the whole document -----	1-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search

25 Februar 2008

Date of mailing of the international search report

03/03/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, Dieter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/009961

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006094235 A	08-09-2006	AU 2006218403 A1	08-09-2006
		CA 2599987 A1	08-09-2006
		EP 1853590 A1	14-11-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/009961

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07D471/04 A61K31/437		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes 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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2006/094235 A (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; MILBURN MICHAEL [US]; MILNE JILL [US]) 8. September 2006 (2006-09-08) das ganze Dokument -----	1-20
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. Februar 2008		03/03/2008
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Fink, Dieter

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009961

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006094235 A	08-09-2006	AU 2006218403 A1	08-09-2006
		CA 2599987 A1	08-09-2006
		EP 1853590 A1	14-11-2007
<hr/>			