

INVENTARIO

OF

QF
OR
RGF

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PCT

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-45559

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-BENZOTIEPINA-1,1-DIÓXIDO
SUSTITUIDOS CON RADICALES BENCILO, MÉTODO
PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN ESTOS
COMPUESTOS Y SU USO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07H 5/06, A61K 31/7028

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: D-65929 Frankfurt am Main - ALEMANIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C., 06 MAYO 2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

esivo de radicación



No. 09-045559- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 14:00:55
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACIONDep: 2020 NUECREACIONE
Evg: 378 FASENACIONALI
Folios: 232

FORMULARIO C

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND
GMBHDirección: Brünigstrasse 50
D-65929 Frankfurt am Main
ALEMANIANacionalidad o Domicilio: Frankfurt am Main
ALEMANIA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2.698

④

INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO No. 1

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2007/009393

Fecha

30/10/2007

Publicación Internacional No.

WO 2008/058628 A1

Fecha

22/05/2008

⑥

Título (54)

NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-BENZOTIEPINA-1, 1-DIÓXIDO SUSTITUIDOS CON
RADICALES BENCILO, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07H 5/06, A61K 31/7028

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

DE

14/11/2006

10 2006 053 635,5

SI ☒NO ☐

⑨

Comprobantes de pago Nos.

09-32,964 y 09-32,965

Fecha

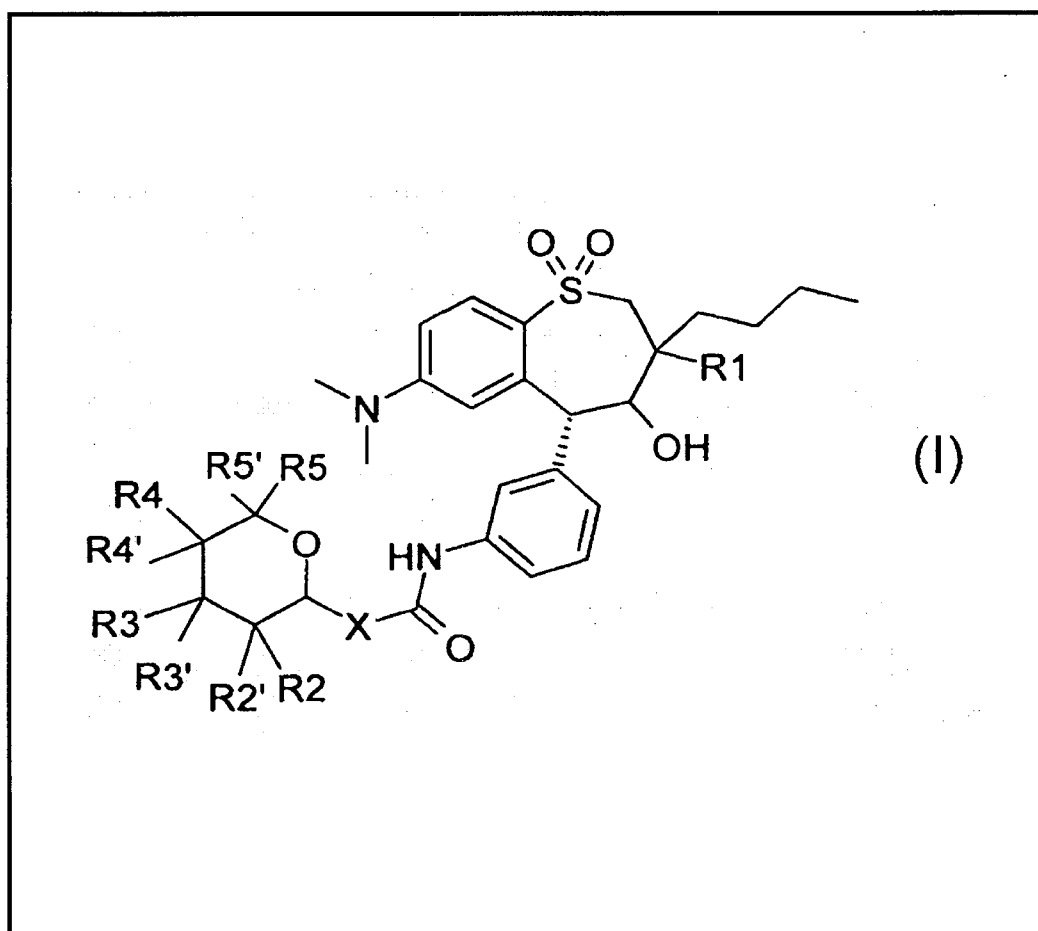
Mayo 5 de 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Forma PCT/IB/304

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

06 MAYO 2009

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

**ANEXO # 1
INVENTORES**

1. **WENDELIN FRICK**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
2. **HEINER GLOMBIK**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
3. **STEFAN THEIS**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
4. **HUBERT HEUER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
5. **HANS-LUDWIG SCHAEFER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA
6. **WERNER KRAMER**
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045559- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 14:00:55

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 32,964

FECHA : MAYO 5 DE 2009

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797392	05/05/2009	2,521,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045559-00000-0000

Fecha: 2009-05-06 14:00:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 32,965

FECHA : MAYO 5 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105797392	05/05/2009	2,521,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** CANCELACION REGISTRO MARCARIO POR	650,000.00
		TOTAL :	\$ 650,000.00

SON: SEISCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of domiciled in, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

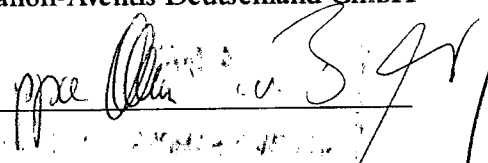
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, conciliating, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this day of of

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: 

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en, nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus traspasos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

- 4 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Nummer 1529/2005 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

werden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.
Gebühr § 150 Kost.O.
Steuer 16 %

13,50 EUR
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR
=====

Notar

Como Notario Veintiseis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

- 4 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS



APOSTILLE

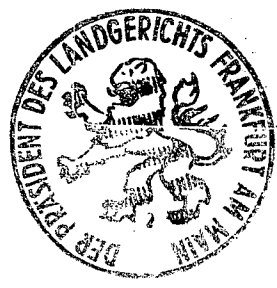
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

- 1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
- 2. ist unterschrieben von Friedrich
- 3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
- 4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

- 5. in Frankfurt/Main
- 6. am 05.12.05
- 7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
- 8. unter Nr. 91 Ea A 9637
- 9. Siegel/Stempel
- 10. Unterschrift

i.A. Simon



Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

-4 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS



Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

- 4 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos	13,50 EUROS
Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos	13,-- EUROS
I.V.A. 16%	4,24 EUROS
Total:	30,74 EUROS

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. Ha sido firmado por: Friedrich

3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente

4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main

6. El día: 05.12.05

7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional

8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637

9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL

EN FRANKFURT AM MAIN

10. Firma: Por encargo: Simon

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

4 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS



ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 27 P 12: 03

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400145

Adolf Watzke
COTA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

4 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____
Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

Certification
Companies

The undersigned Klaus Peter Friedrich certifies that the preceding signatures reading Elmar-Michael Wein and Dieter Breuer are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Frankfurt am Main in accordance with the Laws of Germany.
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day of May 2006



Friedrich, Notary Public

Como Notario Veintiséis del Circulo de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.
- 4 MAY 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 22.05.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4735
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

i.A. Simon



Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

4 MAY 2009

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

[Traducción Oficial del Inglés]

Certificación

Compañías

El suscrito, Klaus Peter Friedrich certifica que las firma que aparecen anteriormente, en las que se lee Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer son auténticas; que los firmantes ocupan en la actualidad los cargos de Apoderado y Signatario Autorizado respectivamente de la compañía Sanofi Aventis Deutschland GmbH; que ellos se encuentran autorizados para otorgar este poder y que la mencionada compañía existe, cumple con su objeto social y está organizada en Frankfurt am Main de conformidad con las Leyes Alemanas.

Yo conozco todos los hechos arriba mencionados por haber examinado personalmente los respectivos documentos, de lo cual doy testimonio.

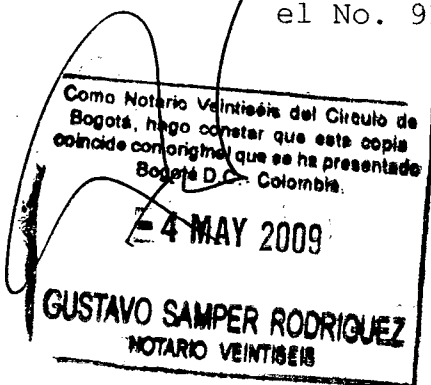
Firmado en

Frankfurt am Main

El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)

[Apostilla en Alemán fechada el 22.05.06 que legaliza la firma del Notario Friedrich bajo el No. 91 Ea A 4735]



M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial
Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

196270
H. G. Ronder
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE CAMPEÑA
LAS FIRMAS DE LOS

2006 JUN 18 A 10:59
JEFE DE LEJALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. Colombia.

4 MAY 2009
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN
NOTARIA VEINTISEIS

EN
NOTARIA VEINTISEIS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 May 2008 (22.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/058628 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 5/06 (2006.01) A61K 31/7028 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/009393

(22) International Filing Date: 30 October 2007 (30.10.2007)

(25) Filing Language: German

(26) Publication Language: German

(30) Priority Data:
10 2006 053 635.5 14 November 2006 (14.11.2006) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE];
Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **FRICK, Wendelin** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **GLOMBIK, Heiner** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **THEIS, Stefan** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland

GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KRAMER, Werner** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(81) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): 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.

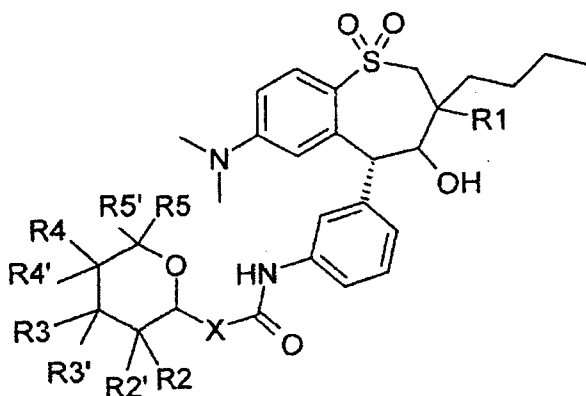
(84) Designated states (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Published:
with international search report

As printed

(54) Title: NOVEL 1,4-BENZOTHIEPIN-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES WHICH ARE SUBSTITUTED WITH BENZYL GROUPS, METHOD FOR PRODUCING DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE MIT BENZYLRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHIEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I) and to the physiologically acceptable salts thereof. These compounds are suitable, for example, as hypolipidemics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

WO 2008/058628 A1

Description

Novel 1,4-benzothiepine 1,1-dioxide derivatives substituted by benzyl radicals,
method for their preparation, pharmaceuticals comprising these compounds, and the
5 use thereof

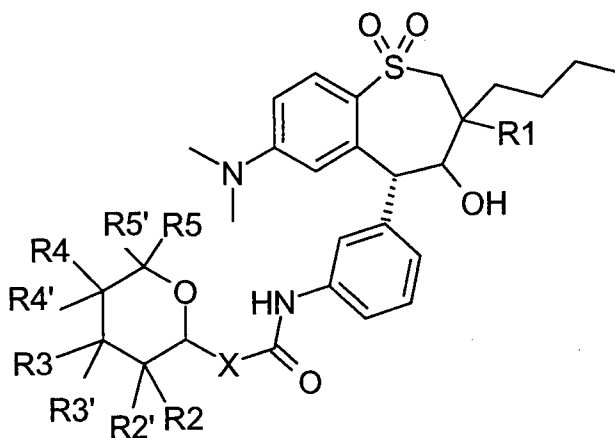
The invention relates to 1,4-benzothiepine 1,1-dioxide derivatives substituted by
benzyl radicals, and the physiologically tolerated salts thereof.

10 1,4-Benzothiepine 1,1-dioxide derivatives of similar structure have previously been
described (US 5,994,391).

The invention was based on the object of providing further compounds which show a
hypolipidemic effect.

15

The invention therefore relates to the compound of the formula I



I

in which the meanings are

25

X O, NH, CH₂ or a bond;

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH,

5 -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-

S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl,

CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-

alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or

all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

10 phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl,

-(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one

to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-

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

COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

15 where always at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the

meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl where the

phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃,

NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl,

N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

20

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

25 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

30

Preference is given to compounds of the formula I in which the meanings are

X NH;

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH,
 5 -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-
 S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl,
 CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl,
 (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than
 one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;
 10 phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl,
 -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one
 to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl,
 (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH,
 COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

15 where always at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the
 meaning of S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6 or
 (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6 and another has the meaning of
 -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may
 20 be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
 O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂,
 SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

25 n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

30 p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Particular preference is given to compounds of the formula I in which the meanings are

X NH;

5

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, OH;

10 R2' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

15

20

where always at least one of the radicals R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of (S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6 or (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6 and another has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

25

30

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

5 p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Particular preference is further given to compounds of the formula I in which the
10 meanings are

X NH;

15 R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, OH;

R2' H;

20 R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all
25 hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH,
30 COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

where always at least one of the radicals R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6 and another has the meaning of

-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

5

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

10 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

15

Particular preference is further given to compounds of the formula I in which the meanings are

X NH;

20

R₁ (C₁-C₆)-alkyl;

R₂, OH;

25 R₂' H;

R₅' (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)₂-R₆;

30

R₃, R₃', R₄, R₄', R₅ independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in

the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

phenyl, $-(CH_2)$ -phenyl, $-(CH_2)_n$ -phenyl, O-phenyl, $O-(CH_2)_m$ -phenyl, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alkyl, $CONH_2$;

where always at least one of the radicals R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' has the meaning of $-O-(CH_2)_m$ -phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alkyl, $CONH_2$;

R_6 H, OH, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Preference is further given to compounds of the formula I in which one, two or three of the radicals R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' have the meaning OH.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical X is equal to O.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical X is equal to NH.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical X is equal to CH_2 .

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical R1 is equal to butyl.

- 5 Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical R1 is equal to ethyl.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical R2 is equal to OH.

10

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical of at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5 or R5' is equal to -O-benzyl.

- 15 Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical R3 is equal to -O-benzyl.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical R4 is equal to OH or OSO₂OH.

20

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the radical R4 is equal to OH.

- 25 Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5 or R5' is equal to CH₂OSO₂OH.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which at least one of the radicals R5 or R5' is equal to CH₂OH or CH₂Obenzyl.

30

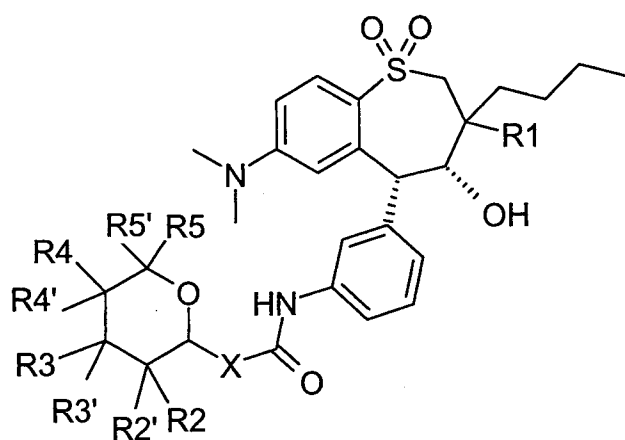
Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which at least one of the radicals R5 or R5' is equal to CH₂OSO₂OH.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which R5 is equal to $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which R5 is equal to $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ and R5' is equal to H.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which R1 is equal to ethyl and R5 is equal to $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$.

Compounds of the formula I which are preferred in one embodiment are those in which the structure of the formula I is present as follows:



If radicals or substituents may occur more than once in the compounds of the formulae I, they may all independently of one another have the stated meaning and be identical or different.

The alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylene, alkenylene and alkynylene radicals in the radicals R1, R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' and R6 may be either straight-chain or branched.

The invention relates to compounds of the formula I in the form of their tautomers, racemates, racemic mixtures, mixtures of stereoisomers, pure stereoisomers, mixtures of diastereoisomers, pure diastereoisomers. The mixtures are separated for example by chromatographic means.

Pharmaceutically acceptable salts are, because their solubility in water is greater than that of the initial or basic compounds, particularly suitable for medical applications. These salts must have a pharmaceutically acceptable anion or cation.

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention are salts of inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acids, and organic acids such as, for example, acetic acid, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acids. Suitable pharmaceutically acceptable basic salts are ammonium salts, alkali metal salts (such as sodium and potassium salts), alkaline earth metal salts (such as magnesium and calcium salts), trometamol (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol), diethanolamine, lysine or ethylenediamine.

Salts with a pharmaceutically unacceptable anion such as, for example, trifluoroacetate likewise belong within the framework of the invention as useful intermediates for preparing or purifying pharmaceutically acceptable salts and/or for use in nontherapeutic, for example in vitro applications.

The compounds of the invention may also exist in various polymorphous forms, e.g. as amorphous and crystalline polymorphous forms. All polymorphous forms of the compounds according to the invention belong within the framework of the invention and are a further aspect of the invention.

All references to "compound(s) of formula I" hereinafter refer to compound(s) of the formula I as described herein, and the salts and solvates thereof as described herein.

An alkyl radical means a straight-chain or branched hydrocarbon chain having up to eight carbons, such as, for example, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, hexyl, heptyl, octyl. The alkyl radicals may be substituted once or more than once as described above.

The compound(s) of the formula I can also be administered in combination with further active ingredients.

The amount of a compound of formula I necessary to achieve the desired biological effect depends on a number of factors, for example the specific compound chosen, the intended use, the mode of administration and the clinical condition of the patient. The daily dose is generally in the range from 0.3 mg to 100 mg (typically from 3 mg and 50 mg) per day and per kilogram of body weight, for example 3-10 mg/kg/day. An intravenous dose may be for example in the range from 0.3 mg to 1.0 mg/kg, which can suitably be administered as infusion of from 10 ng to 100 ng per kilogram per minute. Suitable infusion solutions for these purposes may comprise for example from 0.1 ng to 10 mg, typically from 1 ng to 10 mg, per milliliter. Single doses may comprise for example from 1 mg to 10 g of the active ingredient. Thus, ampoules for injections may comprise for example from 1 mg to 100 mg, and single-dose formulations which can be administered orally, such as, for example, tablets or capsules, may comprise for example from 1.0 to 1000 mg, typically from 10 to 600 mg. For the therapy of the abovementioned conditions, the compounds of formula I may be used as the compound itself, but they are preferably in the form of a pharmaceutical composition with an acceptable carrier. The carrier must, of course, be acceptable in the sense that it is compatible with the other ingredients of the composition and is not harmful for the patient's health. The carrier may be a solid or a liquid or both and is preferably formulated with the compound as a single dose, for example as a tablet, which may contain from 0.05% to 95% by weight of the active ingredient. Other pharmaceutically active substances may likewise be present, including other compounds of formula I. The pharmaceutical compositions of the invention can be produced by one of the known pharmaceutical methods, which essentially consist of mixing the ingredients with pharmacologically acceptable carriers and/or excipients.

Pharmaceutical compositions of the invention are those suitable for oral, rectal, topical, peroral (for example sublingual) and parenteral (for example subcutaneous, intramuscular, intradermal or intravenous) administration, although the most suitable mode of administration depends in each individual case on the nature and severity of

the condition to be treated and on the nature of the compound of formula I used in each case. Coated formulations and coated slow-release formulations also belong within the framework of the invention. Preference is given to acid- and gastric juice-resistant formulations. Suitable coatings resistant to gastric juice comprise cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate and anionic polymers of methacrylic acid and methyl methacrylate.

Suitable pharmaceutical compounds for oral administration may be in the form of separate units such as, for example, capsules, cachets, suckable tablets or tablets, each of which contains a defined amount of the compound of formula I; as powders or granules; as solution or suspension in an aqueous or nonaqueous liquid; or as an oil-in-water or water-in-oil emulsion. These compositions may, as already mentioned, be prepared by any suitable pharmaceutical method which includes a step in which the active ingredient and the carrier (which may consist of one or more additional ingredients) are brought into contact. The compositions are generally produced by uniform and homogeneous mixing of the active ingredient with a liquid and/or finely divided solid carrier, after which the product is shaped if necessary. Thus, for example, a tablet can be produced by compressing or molding a powder or granules of the compound, where appropriate with one or more additional ingredients.

Compressed tablets can be produced by tableting the compound in free-flowing form such as, for example, a powder or granules, where appropriate mixed with a binder, glidant, inert diluent and/or one (or more) surface-active/dispersing agent(s) in a suitable machine. Molded tablets can be produced by molding the compound, which is in powder form and is moistened with an inert liquid diluent, in a suitable machine.

Pharmaceutical compositions which are suitable for peroral (sublingual) administration comprise suckable tablets which contain a compound of formula I with a flavoring, normally sucrose and gum arabic or tragacanth, and pastilles which comprise the compound in an inert base such as gelatin and glycerol or sucrose and gum arabic.

Pharmaceutical compositions suitable for parenteral administration comprise preferably sterile aqueous preparations of a compound of formula I, which are

preferably isotonic with the blood of the intended recipient. These preparations are preferably administered intravenously, although administration may also take place by subcutaneous, intramuscular or intradermal injection. These preparations can preferably be produced by mixing the compound with water and making the resulting solution sterile and isotonic with blood. Injectable compositions of the invention generally contain from 0.1 to 5% by weight of the active compound.

Pharmaceutical compositions suitable for rectal administration are preferably in the form of single-dose suppositories. These can be produced by mixing a compound of the formula I with one or more conventional solid carriers, for example cocoa butter, and shaping the resulting mixture.

Pharmaceutical compositions suitable for topical use on the skin are preferably in the form of ointment, cream, lotion, paste, spray, aerosol or oil. Carriers which can be used are petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, alcohols and combinations of two or more of these substances. The active ingredient is generally present in a concentration of from 0.1 to 15% by weight of the composition, for example from 0.5 to 2%.

Transdermal administration is also possible. Pharmaceutical compositions suitable for transdermal uses can be in the form of single patches which are suitable for long-term close contact with the patient's epidermis. Such patches suitably contain the active ingredient in an aqueous solution which is buffered where appropriate, dissolved and/or dispersed in an adhesive or dispersed in a polymer. A suitable active ingredient concentration is about 1% to 35%, preferably about 3% to 15%. A particular possibility is for the active ingredient to be released by electrotransport or iontophoresis as described, for example, in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Further active ingredients suitable for combination products are:
All antidiabetics which are mentioned in the Rote Liste 2006, chapter 12; all weight-reducing agents/appetite suppressants which are mentioned in the Rote Liste 2006, chapter 1; all lipid-lowering agents which are mentioned in the Rote Liste 2006,

chapter 58. They may be combined with the compound of the invention of the formula I in particular for a synergistic improvement in the effect. The active ingredient combination can be administered either by separate administration of the active ingredients to the patient or in the form of combination products in which a plurality of active ingredients is present in a pharmaceutical preparation. Most of the active ingredients mentioned hereinafter are disclosed in the USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabetics include insulin and insulin derivatives such as, for example, Lantus[®] (see www.lantus.com) or HMR 1964 or Levemir[®] (insulin detemir) or those described in WO2005005477 (Novo Nordisk), fast-acting insulins (see US 6,221,633), inhalable insulins such as, for example, Exubera[®] or oral insulins such as, for example, IN-105 (Nobex) or Oral-lyn[™] (Generex Biotechnology), GLP-1 derivatives such as, for example, exenatide, liraglutide or those which have been disclosed in WO98/08871, WO2005027978, WO2006037811 or WO2006037810 of Novo Nordisk A/S, in WO01/04156 of Zealand or in WO00/34331 of Beaufour-Ipsen, pramlintide acetate (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), and orally effective hypoglycemic active ingredients.

The orally effective hypoglycemic active ingredients include preferably sulfonylureas,
biguanidines,
meglitinides,
oxadiazolidinediones,
thiazolidinediones,
glucosidase inhibitors,
inhibitors of glycogen phosphorylase,
glucagon antagonists,
glucokinase activators,
inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase,
modulators of glucose transporter 4 (GLUT4),
inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT),
GLP-1 agonists, potassium channel openers such as, for example, those which have been disclosed in WO 97/26265 and WO 99/03861 of Novo Nordisk A/S, or those

which are disclosed in WO2006045799 (Solvay),
inhibitors of dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV),
insulin sensitizers,
inhibitors of liver enzymes involved in stimulating gluconeogenesis and/or
5 glycogenolysis,
modulators of glucose uptake, of glucose transport and of glucose reabsorption,
inhibitors of 11 β -HSD1,
inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B),
modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2 (SGLT1, SGLT2),
10 compounds which alter lipid metabolism such as antihyperlipidemic active
ingredients and antilipidemic active ingredients,
compounds which reduce food intake,
compounds which increase thermogenesis,
PPAR and RXR modulators and
15 active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta
cells.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I is administered
in combination with an HMGCoA reductase inhibitor such as simvastatin, fluvastatin,
20 pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin or L-659699.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered
in combination with a cholesterol absorption inhibitor such as, for example,
ezetimibe, tiqueside, pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl
25 phosphate; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727
(Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) or with compounds as described
in WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), or WO2005044256 or
WO2005062824 (Merck & Co.) or WO2005061451 and WO2005061452
(AstraZeneca AB), and WO2006017257 (Phenomix) or WO2005033100 (Lipideon
30 Biotechnology AG).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered
in combination with Vytorin™, a fixed combination of ezetimibe and simvastatin.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of ezetimibe with fenofibrate.

- 5 In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fixed combination of fenofibrate and rosuvastatin.

10 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with ISIS-301012, an antisense oligonucleotide able to regulate the apolipoprotein B gene.

15 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR gamma agonist such as, for example, rosiglitazone, pioglitazone, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (rivoglitazone).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Competact™, a fixed combination of pioglitazone hydrochloride with metformin hydrochloride.

20 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with duetact™, a fixed combination of pioglitazone hydrochloride with glimepiride.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Avandamet®, a fixed combination of rosiglitazone maleate with metformin hydrochloride.

30 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR alpha agonist such as, for example, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101, DRF-10945.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a mixed PPAR alpha/gamma agonist such as, for example,

naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, or as described in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 or in J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

- 5 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a PPAR delta agonist such as, for example, GW-501516.

10 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with metaglidase or with MBX-2044 or other partial PPAR gamma agonists/antagonists.

15 In a further embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an activator of AMP-activated protein kinase (AMPK) such as, for example, A-769662 or those compounds described in US 20050038068.

20 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a fibrate such as, for example, fenofibrate, clofibrate or bezafibrate.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an MTP inhibitor such as, for example, implitapide, BMS-201038, R-103757 or those described in WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423.

30 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a CETP inhibitor such as, for example, torcetrapib or JTT-705 or those described in WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093.

35 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a bile acid absorption inhibitor (see, for example, US 6,245,744, US 6,221,897 or WO00/61568), such as, for example, HMR 1741 or those as described in DE 10 2005 033099.1 and DE 10 2005 033100.9.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a polymeric bile acid adsorbent such as, for example, cholestyramine or colestesvelam.

5

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an LDL receptor inducer (see US 6,342,512), such as, for example, HMR1171, HMR1586 or those as described in WO2005097738.

10 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with Omacor® (omega-3 fatty acids; highly concentrated ethyl esters of eicosapentaenoic acid and of docosahexaenoic acid).

15 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ACAT inhibitor such as, for example, avasimibe or SMP-797.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an antioxidant such as, for example, OPC-14117, probucol, tocopherol, ascorbic acid, β -carotene or selenium.

20

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a vitamin such as, for example, vitamin B6 or vitamin B12.

25 In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipoprotein lipase modulator such as, for example, ibrolipin (NO-1886).

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an ATP citrate lyase inhibitor such as, for example, SB-204990.

30

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a squalene synthetase inhibitor such as, for example, BMS-188494 or as described in WO2005077907.

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipoprotein(a) antagonist such as, for example, gemcabene (CI-1027).

5

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of GPR109A (HM74A receptor agonist) such as, for example, nicotinic acid or extended release niacin in conjunction with MK-0524A or those compounds described in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242.

10

In another embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with an agonist of GPR116 as are described for example in WO2006067531, WO2006067532.

15

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with a lipase inhibitor such as, for example, orlistat or cetilistat (ATL-962).

20

In one embodiment of the invention, the compound of the formula I is administered in combination with insulin.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a sulfonylurea such as, for example, tolbutamide, glibenclamide, glipizide or glimepiride.

25

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a substance enhancing insulin secretion, such as, for example, KCP-265 (WO2003097064).

30

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with agonists of the glucose-dependent insulinotropic receptor (GDIR) such as, for example, APD-668.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a biguanide such as, for example, metformin.

5 In another embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a meglitinide such as, for example, repaglinide or nateglinide.

10 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with a thiazolidinedione such as, for example, troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone or the compounds disclosed in WO 97/41097 of Dr. Reddy's Research Foundation, in particular 5-[[4-[(3,4-dihydro-3-methyl-4-oxo-2-quinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an α -glucosidase inhibitor such as, for example, miglitol or acarbose.

15 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an active ingredient which acts on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells, such as, for example, tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride or repaglinide.

20 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with more than one of the aforementioned compounds, e.g. in combination with a sulfonylurea and metformin, a sulfonylurea and acarbose, repaglinide and metformin, insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

25 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of glycogen phosphorylase, such as, for example, PSN-357 or FR-258900 or those as described in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 or WO2005067932.

30 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with glucagon receptor antagonists such as, for example, A-770077, NNC-25-2504 or as described in WO2004100875 or WO2005065680.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with activators of glucokinase, such as, for example, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 or those as are described for example in
5 WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of gluconeogenesis, such as, for example, FR-225654.

10

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), such as, for example, CS-917 (MB-06322) or MB-07803 or those described in WO2006023515.

15

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of glucose transporter 4 (GLUT4), such as, for example, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

20

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase (GFAT), as are described for example in WO2004101528.

25

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV), such as, for example, vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), saxagliptin (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893 or as are described in WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005,

30

PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 or DE 10 2005 012873.4.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination

with Januvia™, a fixed combination of sitagliptin phosphate with metformin hydrochloride.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination
5 with inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β -HSD1), such as, for
example, BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 or those as are described for
example in WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000,
WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980,
WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208,
10 WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264,
WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351,
WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896,
WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227,
WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329,
15 WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331,
WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination
with inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), as are described for
20 example in WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295,
WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321,
PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 or DE 10 2004 060542.4.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination
25 with modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2 (SGLT1,
SGLT2), such as, for example, KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 and
SAR 7226 or as are described for example in WO2004007517, WO200452903,
WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630,
WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224,
30 WO2006058597 or by A. L. Handlon in Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11),
1531-1540.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination

with modulators of GPR40.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR119b as are described for example in WO2004041274.

5

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of GPR119 as are described for example in WO2005061489 (PSN-632408).

10 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of hormone-sensitive lipase (HSL) as described for example in WO2005073199.

15 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of acetyl-CoA carboxylase (ACC), such as, for example, those as described in WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559.

20 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), such as, for example, those as described in WO2004074288.

25 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta), as described for example in US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 or WO2004046117.

30

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an inhibitor of protein kinase C beta (PKC beta), such as, for example, ruboxistaurin.

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with an endothelin A receptor antagonist such as, for example, avosentan (SPP-301).

5

In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with inhibitors of "I-kappaB kinase" (IKK inhibitors), as are described for example in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 or WO2005097129.

10 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with modulators of the glucocorticoid receptor, like those described for example in WO2005090336.

15 In a further embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with CART modulators (see "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); NPY antagonists such as, for example, naphthalene-1-sulfonic acid {4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]cyclohexylmethyl}amide hydrochloride (CGP 71683A);

20 NPY-5 receptor antagonists such as L-152804, S-2367 or as are described for example in WO2006001318;

Peptide YY 3-36 (PYY3-36) or analogous compounds, such as, for example, CJC-1682 (PYY3-36 conjugated with human serum albumin via Cys34), CJC-1643 (derivative of PYY3-36 which conjugates in vivo to serum albumin) or those as are described in WO2005080424;

25 CB1R (cannabinoid receptor 1) antagonists (such as, for example, rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 or salts thereof, or those as are described for example in EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632,

30 WO2001/64633, WO2001/64634, WO02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288,

- WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930,
WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204,
WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727,
WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856,
5 WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809,
WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728,
WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974,
WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111,
WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456,
10 WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516,
WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443);
MC4 agonists (e.g. 1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]amide; (WO 01/91752)) or LB53280, LB53279, LB53278 or
15 THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 or those that are described in
WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717,
WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391,
WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914,
US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324,
20 WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797,
US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069,
WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077
or WO2006021655-57;
orexin receptor antagonists (e.g. 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-
25 ylurea hydrochloride (SB-334867-A) or those as are described for example in
WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458 or
WO2006067224);
histamine H3 receptor agonists (e.g. 3-cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)propan-1-one oxalic acid salt (WO 00/63208) or
30 those as are described in WO200064884, WO2005082893);
CRF antagonists (e.g. [2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585));
CRF BP antagonists (e.g. urocortin);

urocortin agonists;

agonists of the beta-3 adrenoceptor such as, for example, 1-(4-chloro-3-methanesulfonylmethylphenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-

ylloxy)ethylamino]ethanol hydrochloride (WO 01/83451); or Solabegron

5 (GW-427353) or N-5984 (KRP-204) or those described in JP2006111553;

MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists;

MCH (melanin-concentrating hormone) receptor antagonists (such as, for example, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 or

compounds such as are described in WO2003/15769, WO2005085200,

10 WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769,

WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780,

WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744,

WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293,

WO2006044174);

15 CCK-A agonists (such as, for example, {2-[4-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethylindol-1-yl}acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) or SSR-125180 or those which are described in WO2005116034);

serotonin reuptake inhibitors (e.g. dexfenfluramine);

20 mixed serotoninergic and noradrenergic compounds (e.g. WO 00/71549);

5-HT receptor agonists, e.g. 1-(3-ethylbenzofuran-7-yl)piperazine oxalic acid salt (WO 01/09111);

5-HT_{2C} receptor agonists (such as, for example, lorcaserin hydrochloride (APD-356), BVT-933 or those as are described in WO200077010, WO20077001-02,

25 WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 or WO2005082859);

5-HT₆ receptor antagonists as are described for example in WO2005058858;

bombesin receptor agonists (BRS-3 agonists);

galanin receptor antagonists;

growth hormone (e.g. human growth hormone or AOD-9604);

30 growth hormone-releasing compounds (tertiary butyl 6-benzyloxy-1-(2-diisopropyl-aminoethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate (WO 01/85695));

growth hormone secretagogue receptor antagonists (ghrelin antagonists) such as, for example, A-778193 or those as are described in WO2005030734;

- TRH agonists (see, for example, EP 0 462 884);
uncoupling protein 2 or 3 modulators;
leptin agonists (see, for example, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.;
Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential
5 approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
DA agonists (bromocriptine or Doprexin);
lipase/amylase inhibitors (for example WO 00/40569);
inhibitors of diacylglycerol O-acyltransferases (DGATs) such as BAY-74-4113 or as
described for example in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491,
10 WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907,
WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189;
inhibitors of fatty acid synthase (FAS) such as, for example, C75 or those as
described in WO2004005277;
oxyntomodulin;
15 oleoyl-estrone
or thyroid hormone receptor agonists such as, for example: KB-2115 or those as
described in WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915,
WO2004018421 or WO2005092316.
- 20 In one embodiment, the further active ingredient is varenicline tartrate, a partial
agonist of the alpha 4-beta 2 nicotinic acetylcholine receptor.
- In one embodiment, the further active ingredient is trodusquemine.
- 25 In one embodiment, the further active ingredient is a modulator of the SIRT1
enzyme, a member of the human sirtuin enzyme family.
- In one embodiment, the further active ingredient is leptin; see, for example,
"Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi,
30 Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10),
1615-1622.

In one embodiment, the further active ingredient is dexamphetamine or

amphetamine.

In one embodiment, the further active ingredient is fenfluramine or dexfenfluramine.

In another embodiment, the further active ingredient is sibutramine.

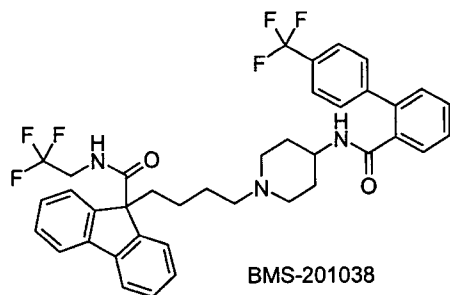
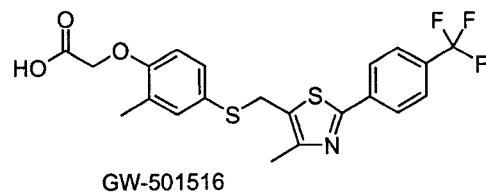
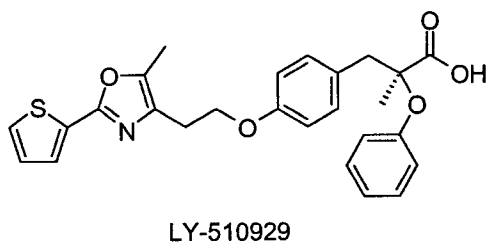
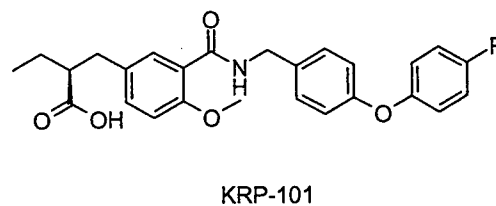
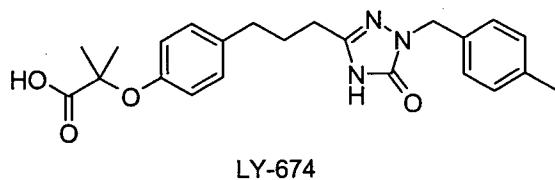
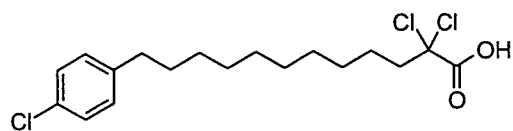
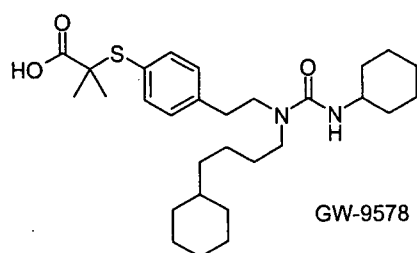
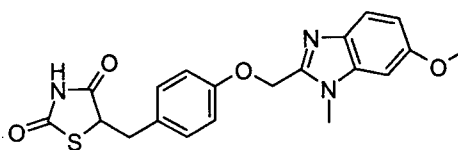
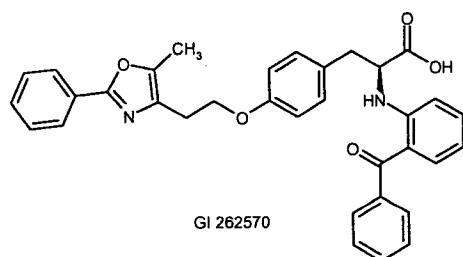
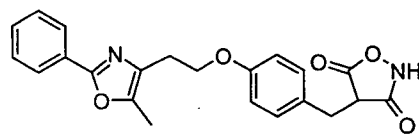
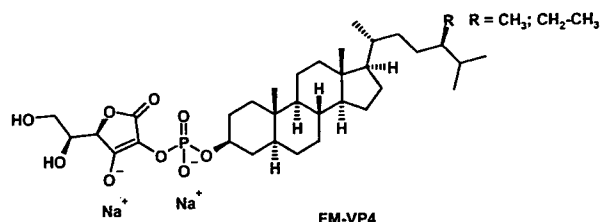
In one embodiment, the further active ingredient is mazindole or phentermine.

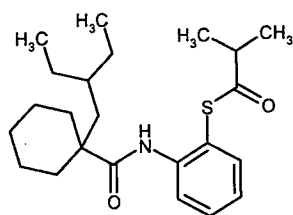
5

In one embodiment, the further active ingredient is a diphenylazetidinone derivative as described, for example, in US 6,992,067 or US 7,205,290.

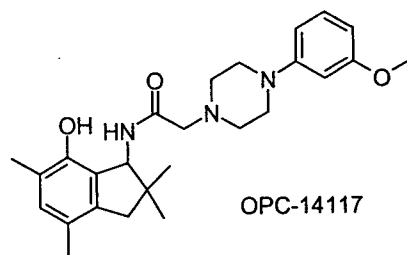
10 In one embodiment, the compound of the formula I is administered in combination with bulking agents, preferably insoluble bulking agents (see, for example, Carob/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax is a carob-containing product from Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). Combination with
15 Caromax® is possible in one preparation or by separate administration of compounds of the formula I and Caromax®. Caromax® can in this connection also be administered in the form of food products such as, for example, in bakery products or muesli bars.

20 It will be understood that every suitable combination of the compounds of the invention with one or more of the aforementioned compounds and optionally one or more further pharmacologically active substances will be regarded as falling within the protection conferred by the present invention.

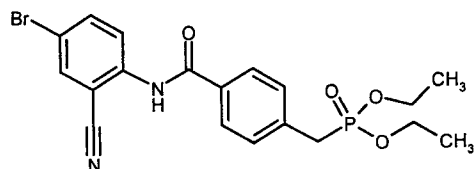




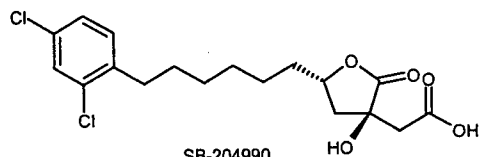
JTT-705



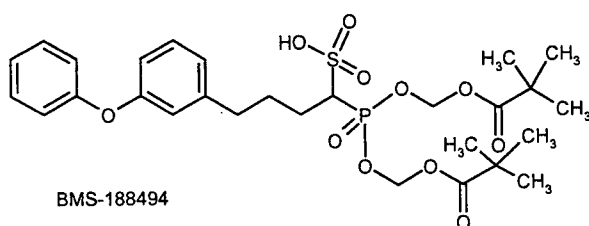
OPC-14117



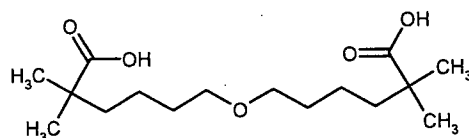
NO-1886



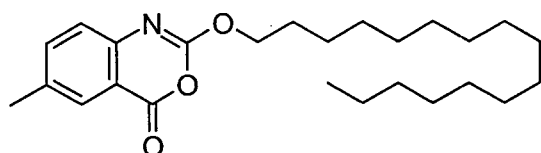
SB-204990



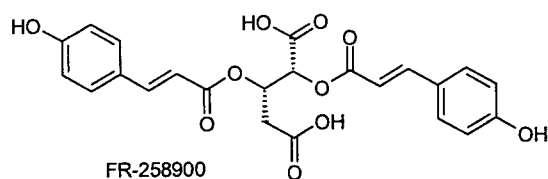
BMS-188494



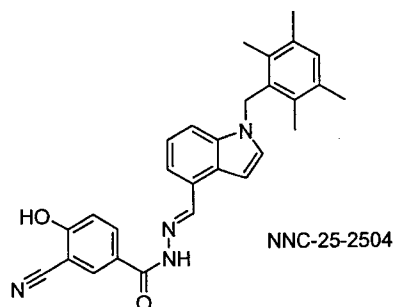
CI-1027



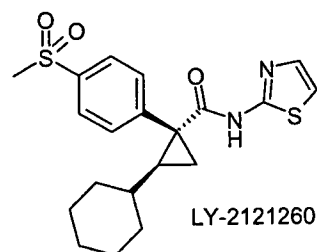
ATL-962



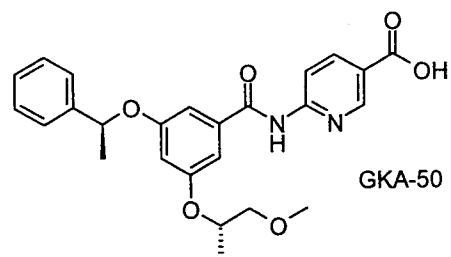
FR-258900



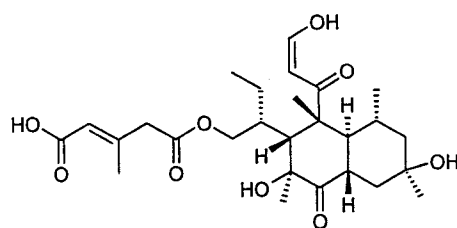
NNC-25-2504



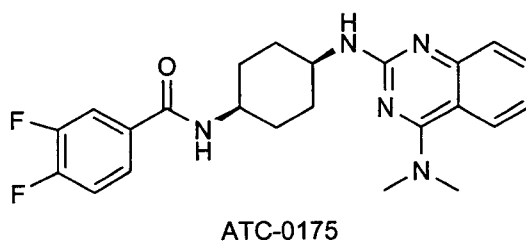
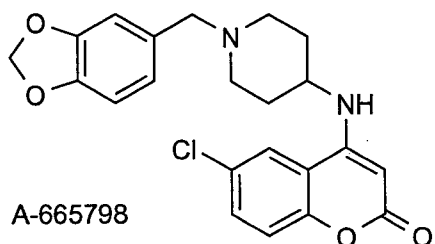
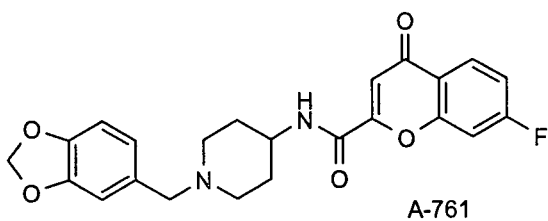
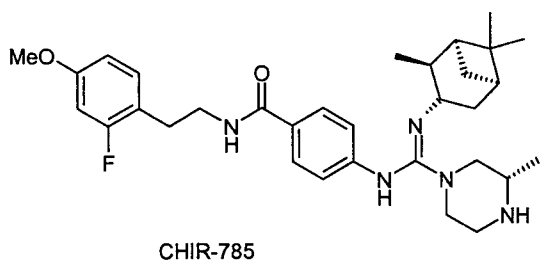
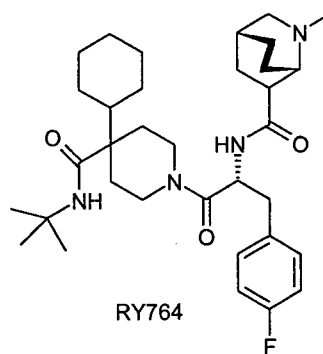
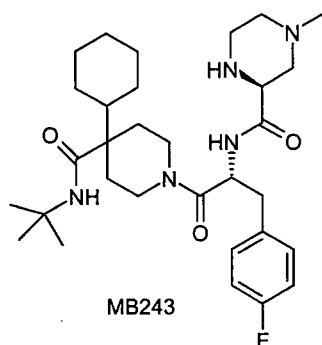
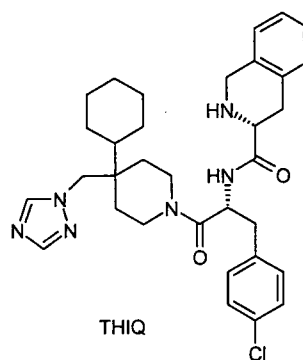
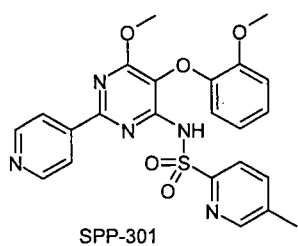
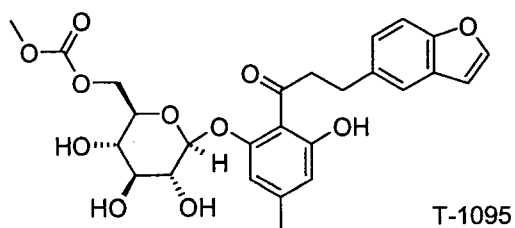
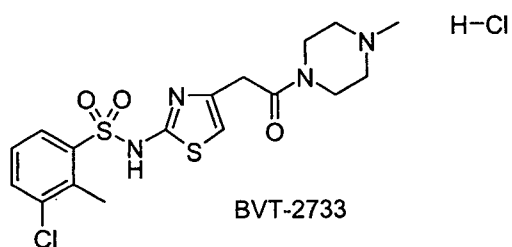
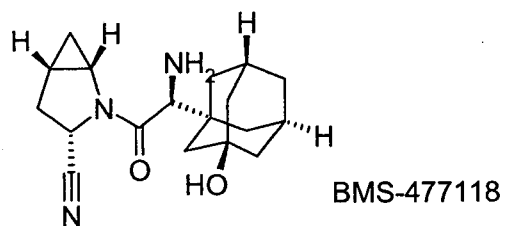
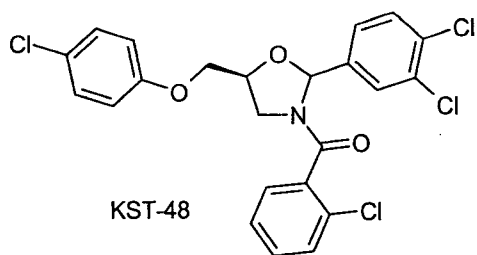
LY-2121260



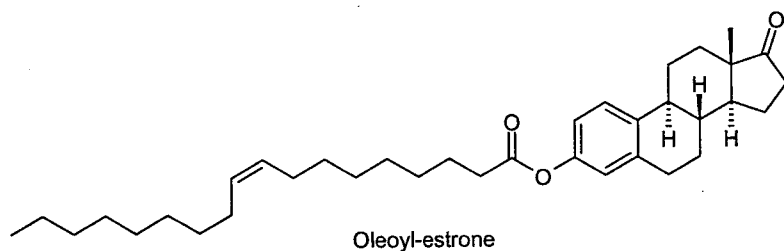
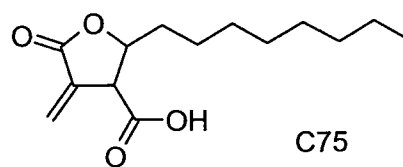
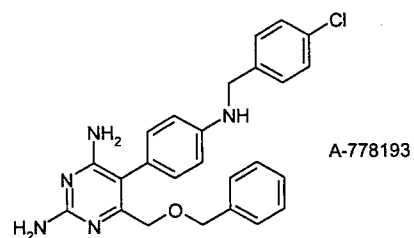
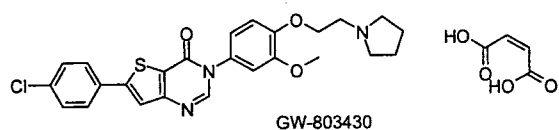
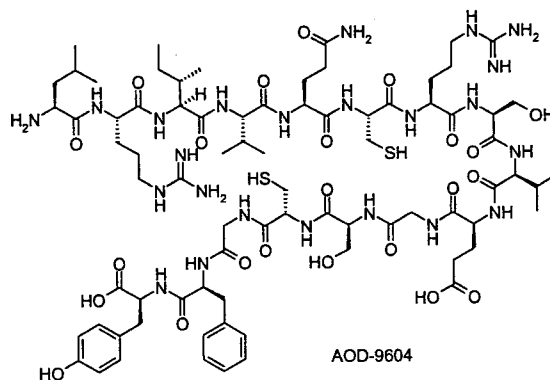
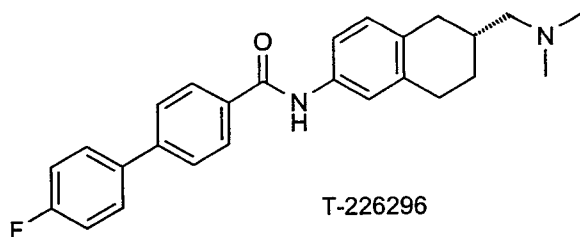
GKA-50



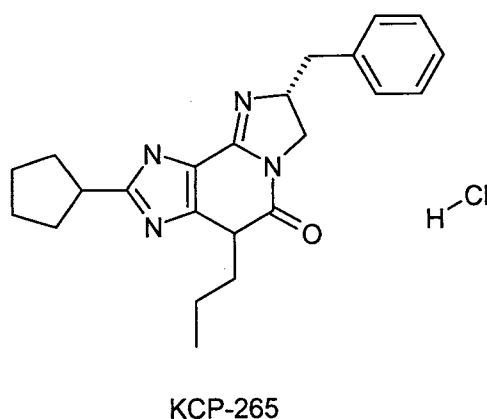
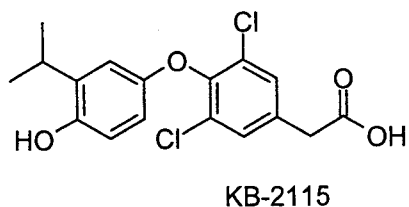
FR-225654



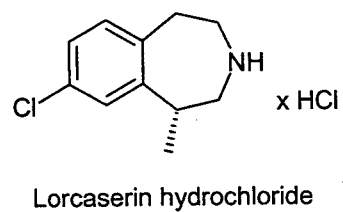
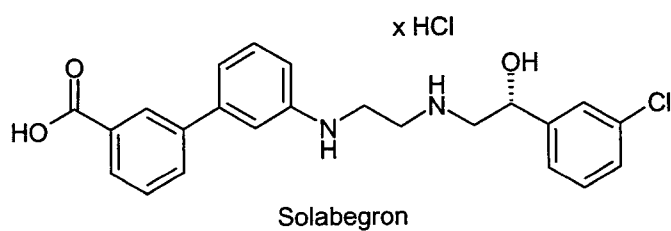
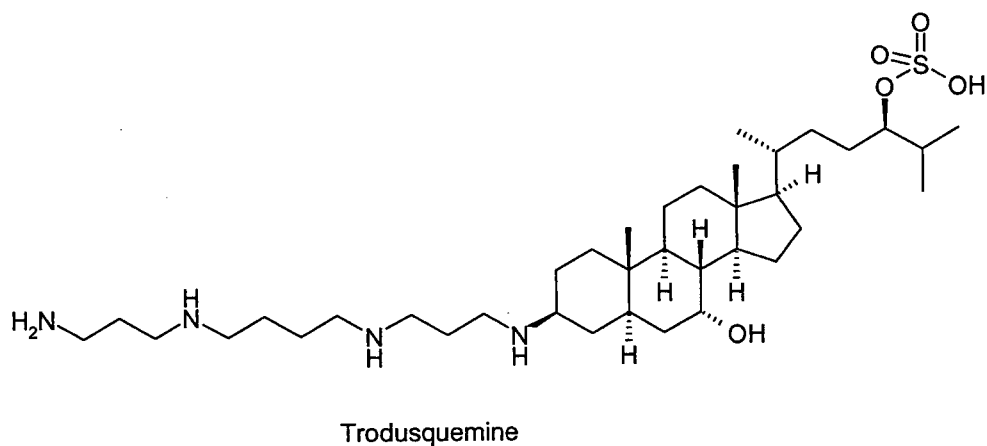
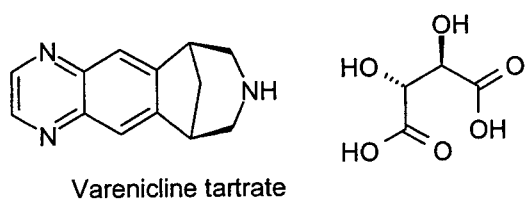
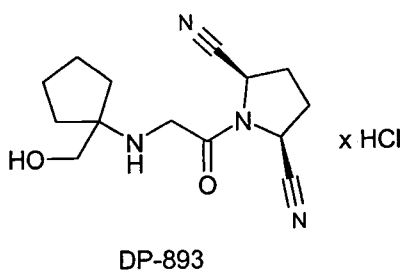
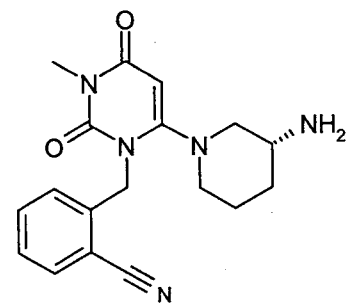
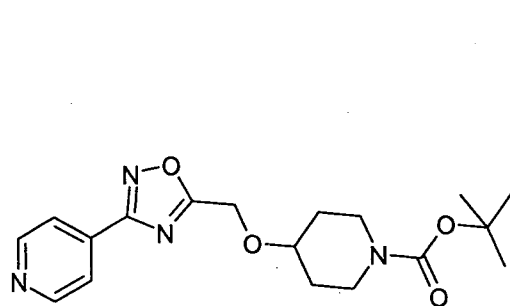
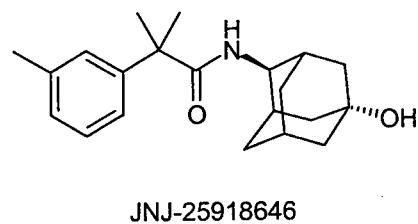
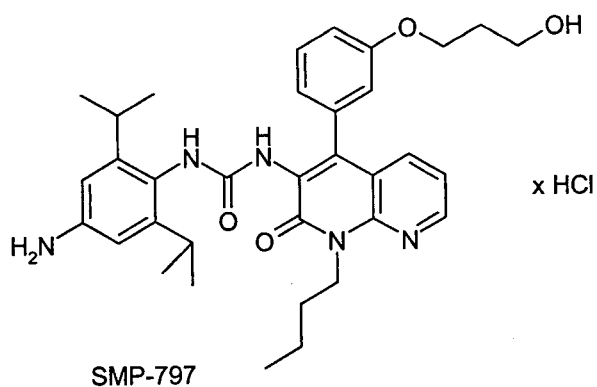
32

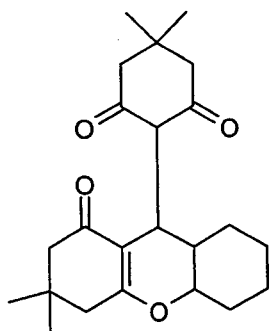


5

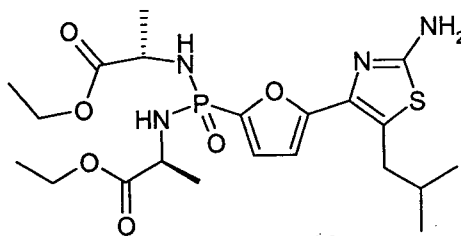


33

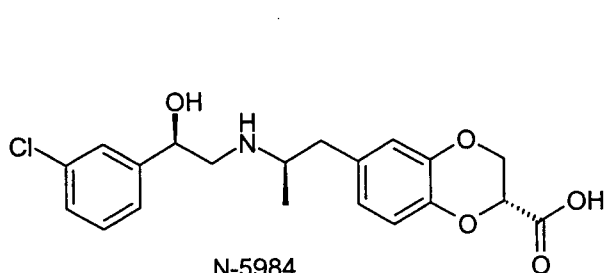




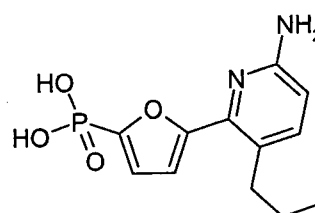
L-152804



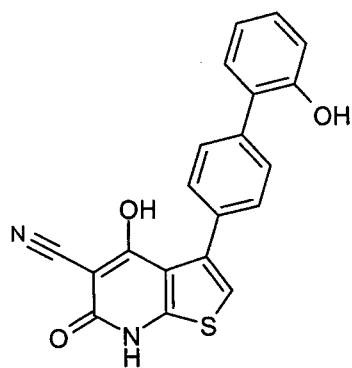
MB-06322



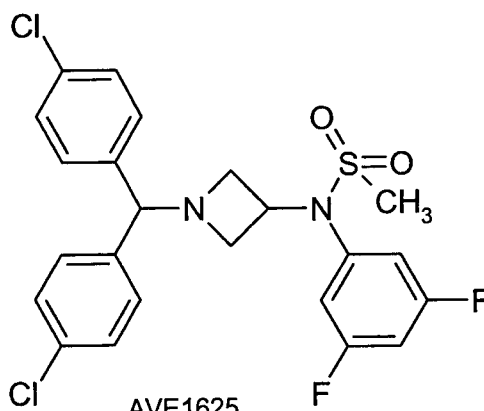
N-5984



MB-07803



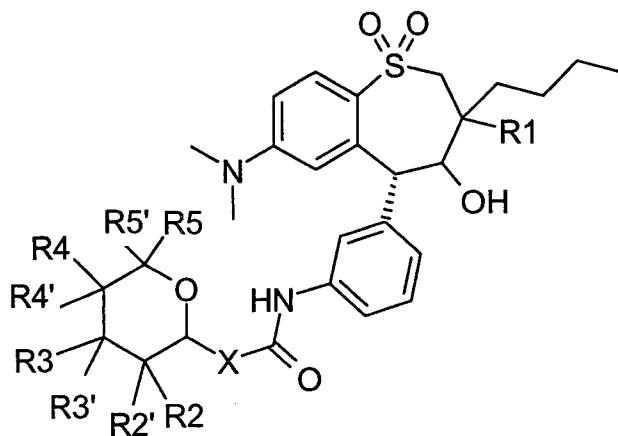
A-769662



AVE1625

The examples detailed below serve to illustrate the invention without, however, restricting it.

Table 1:



5

Ex.	R1	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'	X
1	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H	NH
2	n-Bu	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H	NH
3	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OBn, H	NH
4	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
5	Et	OH, H	OBn, H	OSO ₂ OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
6	n-Bu	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH

Et = Ethyl, Bu = n-Butyl, Bn = Benzyl

The activity of the compounds was assayed as follows:

10

Preparation and procedure for the *in vitro* IBAT inhibition assay:

1. Cloning of an expression vector for human IBAT

The cDNA (complementary deoxyribonucleic acid) of human IBAT was cloned by standard methods of molecular biology as described for example in Molecular Cloning: A Laboratory Manual by Joseph Sambrook and David Russell, and introduced into the pcDNA1 vector from Invitrogen. The subsequent sequencing of the insert revealed complete identity with bases 599 to 1645 of the base sequence for human IBAT which was described by P.A. Dawson and is deposited in the GenBank sequence database (GenBank Accession Number: U10417). Bases 599 to 1645 correspond to the complete coding region of human IBAT.

2. Preparation of a recombinant cell line with constitutive expression of human IBAT

The expression vector for human IBAT was introduced by stable transfection into CHO (chinese hamster ovary) cells. To select single cell clones, 400 µg/ml Geneticin was added to the cell culture medium (Ham's F12 medium supplemented with 10% fetal calf serum, 100 units/ml penicillin, 100 units/ml streptomycin). The functionality of the single cell clones resulting from the selection was assayed via their uptake activity for radiolabeled taurocholic acid ([³H]-TCA). The cell clone with the highest uptake activity for [³H]-TCA, referred to hereinafter as CHO-hIBAT, was selected for the further assays and further cultured in the presence of 400 µg/ml Geneticin.

3. Measurement of the inhibitory effect of the compound of the invention on the IBAT-dependent uptake of taurocholic acid into cells

CHO-hIBAT cells were seeded in a concentration of 40 000 cells per well in poly-D-lysine-coated 96-well plates in cell culture medium and cultured for 24 h. The cells were then washed once with sodium-free transport assay buffer (140 mM choline chloride, 2 mM potassium chloride, 1 mM magnesium chloride, 1 mM calcium chloride, 10 mM HEPES/Tris, pH 7.5) and subsequently incubated either with sodium-free transport assay buffer as negative control or with sodium-containing transport assay buffer (140 mM sodium chloride, 2 mM potassium chloride, 1 mM magnesium chloride, 1 mM calcium chloride, 10 mM HEPES/Tris, pH 7.5) as positive control at room temperature for 30 min. At the same time, the assay wells were also

incubated in the presence of the compound to be investigated in varying concentration in sodium-containing transport assay buffer at room temperature for 30 min. The test substances were appropriately diluted in transport assay buffer (40 µl/well) starting from a 10 mM stock solution in dimethyl sulfoxide. The assay
5 was then started by adding 10 µl/well of a mixture of radiolabeled taurocholic acid ([³H]-TCA) and unlabeled taurocholic acid. The final concentration of taurocholic acid in the assay was 10 µM. After an incubation time of 60 min at room temperature, the reaction was stopped by adding 100 µl/well of sodium-free transport assay buffer (4°C), and each well was washed three times with sodium-free transport assay
10 buffer. Finally, 100 µl of scintillation fluid were added to each well, and the radioactivity taken up into the cells was determined in a MicroBeta Scintillation Microplate Reader from Wallac.

The half-maximum inhibitory effect of the test compound (IC₅₀ value, inhibitory concentration 50) was determined in the following way:

15

1. Determination of the value for 0% inhibition. This is the measurement in the absence of substance, measured in sodium-containing transport assay buffer.
2. Determination of the value for 100% inhibition. This is the measurement in the absence of substance, measured in sodium-free transport assay buffer.
- 20 3. Calculation of the percentage inhibitions of those measurements carried out in the presence of various concentrations of the compound to be investigated. It was then possible to find therefrom the concentration of the compound which reduces the uptake of taurocholic acid by 50% (IC₅₀ value).

Table 2: Biological activity

Ex.	IC-50 (human IBAT) µM
1	0.0044
2	0.0069
3	0.0035
4	0.0024
5	0.0020
6	0.0107

It can be inferred from the measured data that the compounds of the invention of the formula I are very suitable for the treatment treatment of hyperlipidemia.

5 The use of the compounds of the formula I for the treatment or prevention of further diseases is likewise conceivable. Examples of such diseases are:

1. - disorders of fatty acid metabolism and glucose utilization disorders
- disorders in which insulin resistance is involved
- 10 2. Diabetes mellitus, especially type 2 diabetes, including the prevention of the sequelae associated therewith.
- Particular aspects in this connection are
- hyperglycemia,
15 - improvement in insulin resistance,
- improvement in glucose tolerance,
- protection of the pancreatic β cells
- prevention of macro- and microvascular disorders
- 20 3. Dyslipidemias and their sequelae such as, for example, atherosclerosis, coronary heart disease, cerebrovascular disorders etc, especially those (but not restricted thereto) which are characterized by one or more of the following factors:
- high plasma triglyceride concentrations, high postprandial plasma triglyceride concentrations,
25 - low HDL cholesterol concentration
- low apoA lipoprotein concentrations
- high LDL cholesterol concentrations
- small dense LDL cholesterol particles
- high apoB lipoprotein concentrations
- desaturation index (e.g. ratio 18:1 / 18:0n-9, 16:1 / 16:0 n-7 or 18:1n-9 + 16:1n-7 /
30 16:0 fatty acids)
4. Various other conditions which may be associated with the metabolic syndrome or syndrome X, such as:

- increased abdominal girth
- dyslipidemia (e.g. hypertriglyceridemia and / or low HDL)
- insulin resistance
- hypercoagulability
- 5 - hyperuricemia
- microalbuminemia
- thromboses, hypercoagulable and prothrombotic states (arterial and venous)
- high blood pressure
- heart failure such as, for example (but not restricted thereto), following
- 10 myocardial infarction, hypertensive heart disease or cardiomyopathy

5. Hepatic disorders and conditions related thereto

- fatty liver
- hepatic steatosis
- 15 - non-alcoholic hepatitis
- non-alcoholic steatohepatitis (NASH)
- alcoholic hepatitis
- acute fatty liver
- fatty liver of pregnancy
- 20 - drug-induced hepatitis
- iron overload disorders
- hepatic fibrosis
- hepatic cirrhosis
- hepatoma
- 25 - viral hepatitis

6. Skin disorders and conditions and those associated with polyunsaturated fatty acids

- eczema
- acne
- 30 - psoriasis
- keloid scar formation or prevention
- other diseases related to mucous membrane fatty acid composition

7. Primary hypertriglyceridemia or secondary hypertriglyceridemias following

- familial histiocytic reticulosis
- lipoprotein lipase deficiency
- hyperlipoproteinemias
- 5 - apolipoprotein deficiency (e.g. apoCII or apoE deficiency)

8. Diseases or conditions related to neoplastic cellular proliferation

- benign or malignant tumors
- cancer
- 10 - neoplasia
- metastases
- carcinogenesis

9. Diseases or conditions related to neurological, psychiatric or immune disorders or conditions

10. Other diseases or conditions in which inflammatory reactions or cell differentiation may for example be involved are:

- 20 - atherosclerosis such as, for example (but not restricted thereto), coronary sclerosis including angina pectoris or myocardial infarction, stroke, ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA)
- peripheral occlusive disease
- vascular restenosis or reocclusion
- 25 - chronic inflammatory bowel diseases such as, for example, Crohn's disease and ulcerative colitis
- pancreatitis
- sinusitis
- other inflammatory conditions
- 30 - retinopathy, ischemic retinopathy
- adipose cell tumors
- lipomatous carcinomas such as, for example, liposarcomas
- solid tumors and neoplasms such as, for example (but not restricted thereto),

carcinomas of the gastrointestinal tract, of the liver, of the biliary tract and of the pancreas, endocrine tumors, carcinomas of the lungs, of the kidneys and the urinary tract, of the genital tract, prostate carcinomas, etc

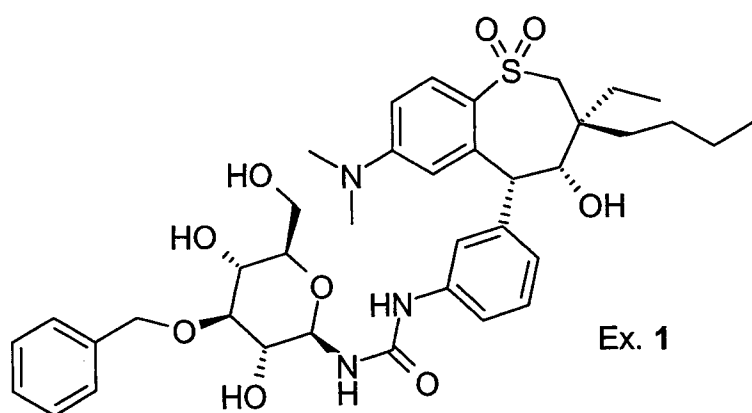
- acute and chronic myeloproliferative disorders and lymphomas
- 5 - angiogenesis
- neurodegenerative disorders
- Alzheimer's disease
- multiple sclerosis
- Parkinson's disease
- 10 - erythematous-squamous dermatoses such as, for example, psoriasis
- acne vulgaris
- other skin disorders and dermatological conditions which are modulated by PPAR
- eczemas and neurodermatitis
- 15 - dermatitis such as, for example, seborrheic dermatitis or photodermatitis
- keratitis and keratoses such as, for example, seborrheic keratoses, senile keratoses, actinic keratoses, photo-induced keratoses or keratosis follicularis
- keloids and keloid prophylaxis
- warts, including condylomata or condylomata acuminata
- 20 - human papilloma viral (HPV) infections such as, for example, venereal papillomata, viral warts such as, for example, molluscum contagiosum, leukoplakia
- papular dermatoses such as, for example, lichen planus
- skin cancer such as, for example, basal-cell carcinomas, melanomas or cutaneous T-cell lymphomas
- 25 - localized benign epidermal tumors such as, for example, keratoderma, epidermal naevi
- chilblains
- high blood pressure
- 30 - syndrome X
- polycystic ovary syndrome (PCOS)
- asthma
- cystic fibrosis

- osteoarthritis
- lupus erythematosus (LE) or inflammatory rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis
- vasculitis
- 5 - wasting (cachexia)
- gout
- ischemia/reperfusion syndrome
- acute respiratory distress syndrome (ARDS)
- viral diseases and infections
- 10 - lipodystrophy and lipodystrophic conditions, also for treating adverse drug effects (e.g. after taking medicaments for treating HIV or tumors)
- myopathies and lipid myopathies (such as carnitine palmitoyltransferase I or II deficiency)

15 The preparation of some examples is described in detail below; the other compounds of the formula I were obtained analogously:

Experimental section:

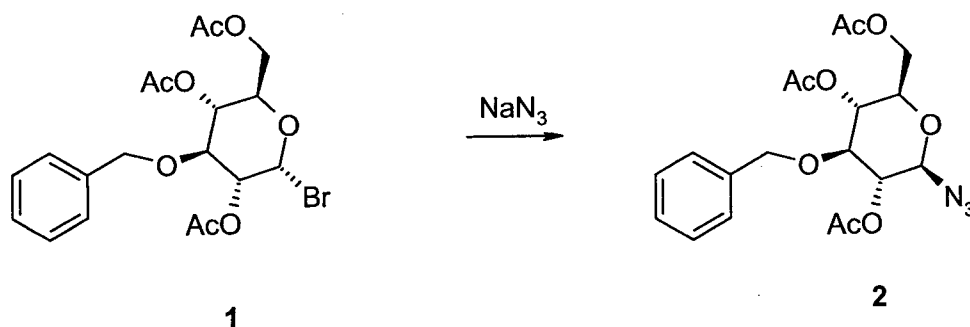
20 Example 1



Ex. 1

Synthesis of compound 2:

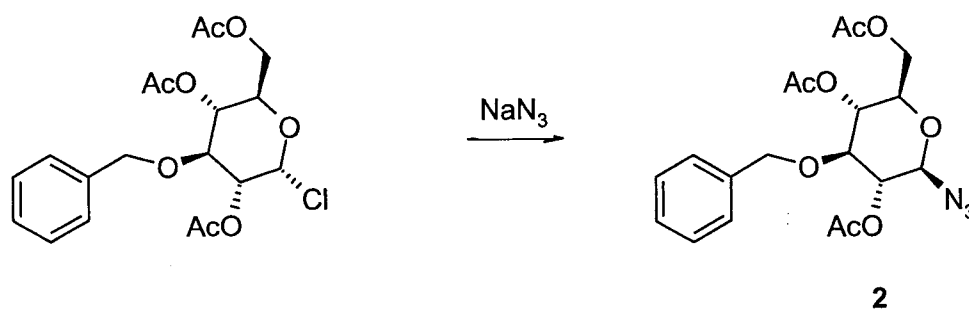
25



15.0 g (32.7 mmol) of bromide **1** (Eur. J. Med. Chem, (1996) 31, 557-574) are dissolved in 250 ml of dimethylformamide. Addition of 7.5 g of sodium azide is followed by stirring at room temperature for 1 hour. The reaction solution is extracted with water and ethyl acetate, and the organic phase is washed twice with saturated sodium chloride solution, filtered through a little silica gel and concentrated. The residue is purified by flash chromatography (n-heptane/ethyl acetate) to result in 11.1 g (81% yield) of azide **2** as colorless oil, which solidifies on prolonged standing.

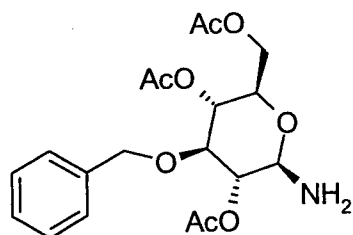
TLC (n-heptane/ethyl acetate 2:1). $R_f = 0.4$. $C_{19}H_{23}N_3O_8$ (421.41). MS $(M+H)^+ = 422.3$.

Alternative synthesis of compound 2 via the glucosyl chloride



1.5 g of 2,4,6-tri-O-acetyl-3-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl chloride (J. Org. Chem (1997), 62(9) 2832-46) are reacted in analogy to a synthesis of the glucosyl bromide. The reaction temperature must in this case be raised to 60°C. 1.3 g (86%) of azide **2** are obtained.

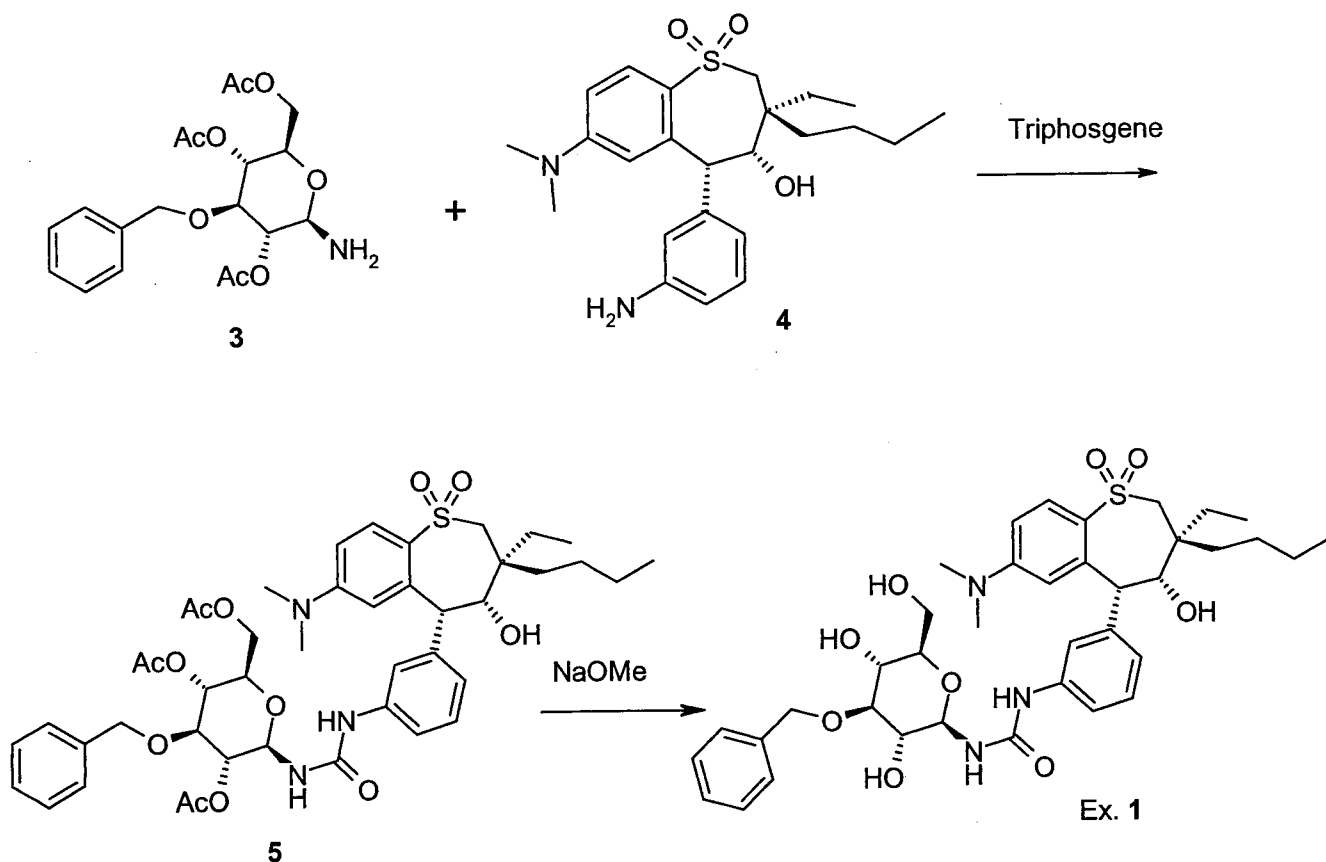
Synthesis of compound 3:



3

8.8 g (20.9 mmol) of azide 2 are dissolved in 100 ml of methylene chloride and 2 ml of triethylamine. Addition of 300 mg of 10% palladium on activated carbon is followed by hydrogenation under a pressure of 4 bar of hydrogen for 1 hour. The catalyst is removed on a little silica gel, and the silica gel is washed with ethyl acetate. The solution is concentrated until crystallization starts. In total, 6.9 g of crystalline solid 3 are obtained (83% yield). TLC (ethyl acetate). $R_f = 0.2$. $C_{19}H_{25}NO_8$ (395.41). MS $(M+H)^+ = 396.3$.

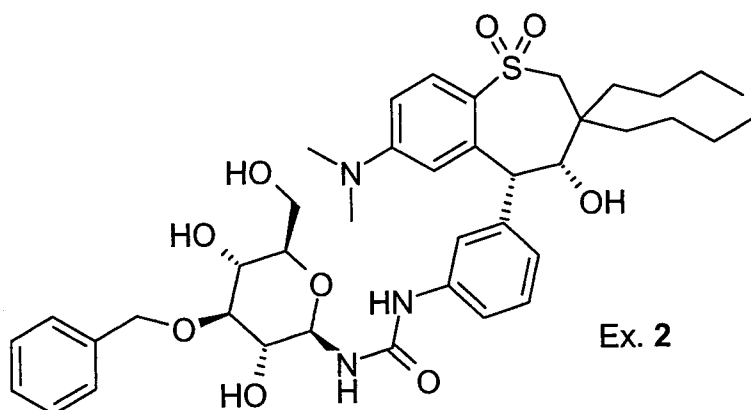
10 Synthesis of Example 1:



900 mg of triphosgene are dissolved in 10 ml of methylene chloride. A solution of

3.0 g (7.6 mmol) of amine **3** and 3 ml of N-ethylmorpholine in 20 ml of methylene chloride is added dropwise to the solution at room temperature over the course of 20 minutes. This is followed by stirring for 1 hour, and then a solution of 3.0 g (7.0 mmol) of aniline **4** (US 5,994,391), dissolved in 20 ml of methylene chloride, is slowly added dropwise. The reaction is complete (TLC check) after a further 30 minutes. Washing twice with sat. sodium chloride solution, filtering through silica gel and concentrating result in 7 g of crude product **5**. This is dissolved in 50 ml of methanol, and 2 ml of 1 M sodium methanolate/methanol solution are added. After 30 minutes, the reaction solution is neutralized with 4 ml of 0.5 M HCL/methanol solution and concentrated. The residue is purified by flash chromatography. Yield 4.72 g (93%) of Ex. 1 as colorless solid. TLC (methylene chloride/methanol/conc. ammonia 30/5/1). $R_f = 0.7$. $C_{38}H_{51}N_3O_9S$ (725.91). MS $(M + H)^+ = 726.38$.

Example 2



Example **2** is prepared starting from amines **3** and the di-n-butylaniline (US 5.994.391) with triphosgene in analogy to the synthesis of Example **1**, and Ex. **2** is obtained in 90% yield as a colorless solid. TLC (methylene chloride/methanol/conc. ammonia 30/5/1). $R_f = 0.75$. $C_{40}H_{55}N_3O_9S$ (753.96). MS $(M + H)^+ = 754.38$.

Example 3

(385.42). MS $(M+NH_4)^+ = 403.21$.

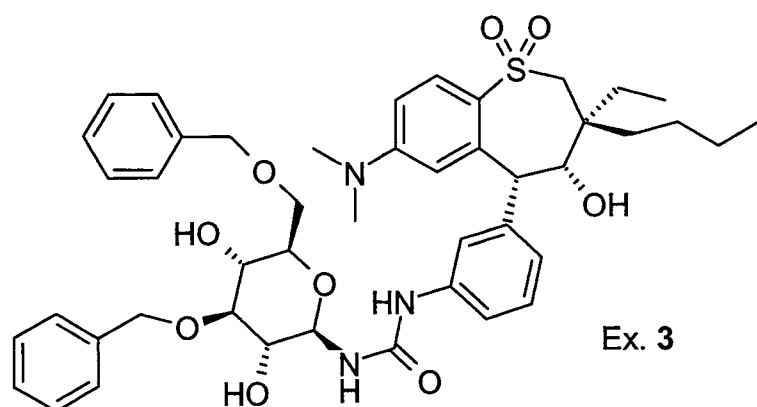
Synthesis of compound 8:

5 1.12 g (2.9 mmol) of diol **7** are dissolved in 15 ml of pyridine and 15 ml of acetic anhydride. The solution is heated at 50°C for 2 hours and then concentrated under high vacuum. The residue is purified by flash chromatography (n-heptane/ethyl acetate) to result in 1.2 g (88% yield) of azide **8** as colorless oil. TLC (n-heptane/ethyl acetate 2:1). $R_f = 0.5$. $C_{24}H_{27}N_3O_7$ (469.50). MS $(M+NH_4)^+ = 487.21$.

Synthesis of compound 9:

1.2 g (2.55 mmol) of azide **8** are dissolved in 30 ml of methylene chloride and 1 ml of triethylamine. Addition of 35 mg of 10% palladium on activated carbon is followed by hydrogenation under a pressure of 4 bar of hydrogen for 1 hour. The catalyst is removed on a little silica gel, and the silica gel is washed with ethyl acetate and concentrated. The residue is purified by flash chromatography (n-heptane/ethyl acetate) to result in 1.07 g (95% yield) of glucose-1-amine derivative **8** as colorless oil. TLC (ethyl acetate). $R_f = 0.2$. $C_{24}H_{29}NO_7$ (443.50). MS $(M+H)^+ = 444.32$.

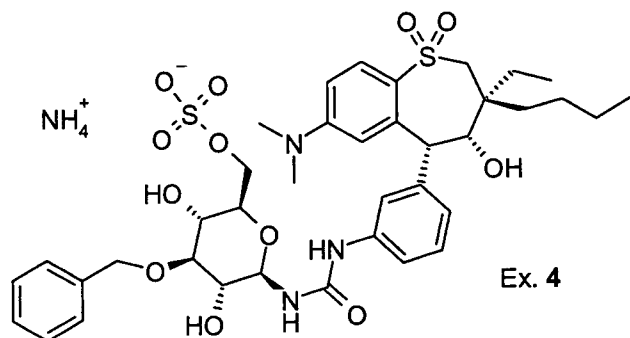
Example 3



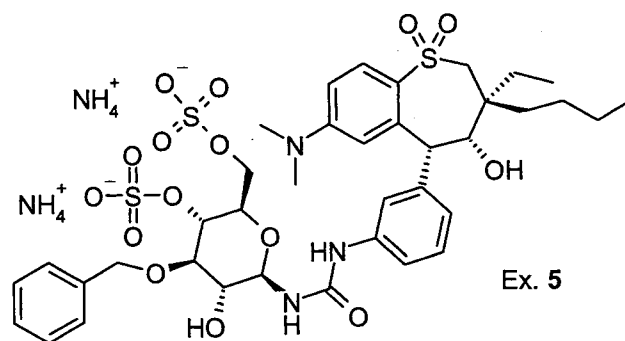
Example 3 is prepared starting from amines 9 and the aniline 4 (US 5.994.391) with
25 triphosgene in analogy to the synthesis of Example 1, and Ex. 3 is obtained in 80%
yield as a colorless solid. TLC (methylene chloride/methanol/conc. ammonia

100/7/1). $R_f = 0.5$. $C_{45}H_{57}N_3O_9S$ (816.03). MS $(M + H)^+ = 816.48$.

Example 4 and 5



Ex. 4



Ex. 5

50.0 g (68.9 mmol) of Example 1 are dissolved in 500 ml of pyridine and, after addition of 17 g of pyridine-sulfur trioxide complex, stirred at 60°C for 30 minutes.

- 10 Addition of 400 ml of methanol is followed by concentration in a rotary evaporator. The residue is evaporated once more with 300 ml of methanol and then purified by flash chromatography. Yield 38.4 g (68%) Ex. 4 as ammonium salt. TLC (methylene chloride/methanol/conc. ammonia 30/5/1). $R_f = 0.4$. $C_{38}H_{51}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (823.00). MS $(M + H)^+ = 804.21$.

- 15 As byproduct, 4.0 g (7%) of disulfate Example 5 are obtained as diammonium salt. TLC (methylene chloride/methanol/conc. ammonia 30/5/1). $R_f = 0.1$. $C_{38}H_{51}N_3O_{15}S_3 \times 2NH_3$ (920.09). MS $(M + H)^+ = 886.45$.

This disulfate can also be obtained as main product if twice the amount of sulfur trioxide complex is used.

20

Further prepared salts of Example 4.

Preparation of the potassium salt

- 25 8.3 g of Ex. 4 (ammonium salt) dissolved in 150 ml of methanol are, together with 200 g of potassium-laden Amberlit IR120, stirred vigorously at room temperature for one hour. The ion exchange resin is then separated off and washed twice with methanol. The solvent is evaporated, and 9 g of crude product are obtained. This is

dissolved in 40 ml of methanol and diluted with 150 ml of ethanol. 4.5 g of potassium salt Ex. 4 having a melting point of 220°C (with decomposition) crystallize out overnight at room temperature. By slow crystal growth from a solution of 2.5 of potassium salt Ex. 4 in 50 ml of methanol and 100 ml of ethanol (over 2 days), single
5 crystals are obtained, with the aid of which it was possible to confirm the structure and stereochemistry of Ex. 4 by single crystal X-ray structure.

Preparation of the zinc salt

10 1.1 g of Ex. 4 (ammonium salt) are dissolved in 11 ml of water (yellowish clear solution) and admixed with a solution of 120 mg of zinc chloride in 13 ml of water. The precipitate which separates out spontaneously is stirred for a further 2 hours at room temperature and then filtered off with suction. Crystalline zinc salt (977 mg
88%) Ex. 4 is obtained.

15

Preparation of the calcium salt

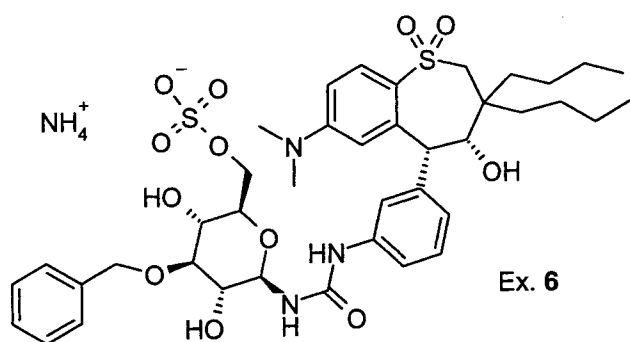
In analogy to the preparation of the zinc salt, a voluminous precipitate of the calcium salt is obtained after addition of a solution of 85 mg of calcium chloride in 13 ml of
20 water, which precipitate proves difficult to filter off with suction and is hygroscopic (937 mg, 85%).

Preparation of the magnesium salt

25 In analogy to the preparation of the zinc salt, a colorless precipitate of the magnesium salt is obtained after addition of a solution of 72 mg of magnesium chloride in 11 ml of water, which magnesium salt is hygroscopic (977 mg, 89%).

Example 6

30

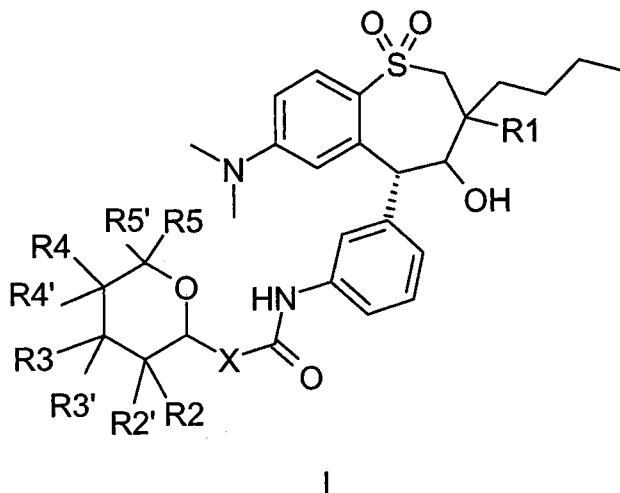


Example 6 is prepared starting from 105 mg of Example 2 in analogy to the synthesis described for Example 4, and 67 mg (65%) of ammonium salt of

- 5 Example 6 are obtained. TLC (methylene chloride/methanol/conc. ammonia 30/5/1). $R_f = 0.45$. $C_{40}H_{55}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (851.06). MS $(M + H)^+ = 834.43$.

Claims:

1. A compound of the formula I,



in which the meanings are

X O, NH, CH₂ or a bond;

R₁ (C₁-C₆)-alkyl;

R₂, R_{2'}, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

where always at least one of the radicals R₂, R_{2'}, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃,

NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

5

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10 p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which the meanings are

15

X O, NH, CH₂ or a bond;

R₁ (C₁-C₆)-alkyl;

20 R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

25

phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

30

where always at least one of the radicals R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃,

NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

5

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10 p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 3. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or 2, in which the meanings are

X NH;

20 R₁ (C₁-C₆)-alkyl;

R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

25

phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

30

where always at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

4. A compound of the formula I as claimed in claim 2 or 3, in which the meanings are

X NH;

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, OH;

R2' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be

replaced by fluorine;

phenyl, $-(CH_2)$ -phenyl, $-(CH_2)_n$ -phenyl, O-phenyl, $O-(CH_2)_m$ -phenyl, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alkyl, $CONH_2$;

where always at least one of the radicals R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' has the meaning of $-O-(CH_2)_m$ -phenyl or $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alkyl, $CONH_2$;

R_6 H, OH, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which the meanings are

X NH ;

R_1 (C_1-C_6) -alkyl;

R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R_6$, $O-S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -alkylene- $S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -alkylene- $O-S(O)_p-R_6$, $COOH$, $COO(C_1-C_6)alkyl$, $CONH_2$,

- CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;
- 10 R5, R5' independently of one another H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;
- 15 phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;
- 20

where always at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

30 n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 6. A compound of the formula I as claimed in claim 5, in which the meanings are

X NH;

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

10

R2, OH;

R2' H;

15 R3, R3', R4, R4' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all
20 hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH,
25 COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

25

R5, R5' independently of one another H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂,
30 (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl,

30

-(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

5

where always at least one of the radicals R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

10

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

15

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

20 and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. A compound of the formula I as claimed in claim 5 or 6, in which the meanings are

25 X NH;

R₁ (C₁-C₆)-alkyl;

R₂, OH;

30

R_{2'} H;

R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'} independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂,

N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R₅, R_{5'} independently of one another H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

where always at least one of the radicals R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

und where always at least one of the radicals R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} has the meaning of S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R₆ or (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R₆;

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

5

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

8. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which the meanings are

10 X NH;

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

15

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

20

25

where always at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6 or (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6 and another has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

30

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

5 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10

9. A compound of the formula I as claimed in claim 8, in which the meanings are

X NH;

15 R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, OH;

R2' H;

20

R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

25

30

where always at least one of the radicals R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning

of $(S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -alkylene- $S(O)_p-R6$ or (C_1-C_6) -alkylene- $O-S(O)_p-R6$ and another has the meaning of $-O-(CH_2)_m$ -phenyl or $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)$ -alkyl) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -alkyl, $CONH_2$;

R6 H, OH, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)$ -alkyl) $_2$;

10 n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10. A compound of the formula I as claimed in claim 8 or 9, in which the meanings are

X NH ;

R1 (C_1-C_6) -alkyl;

25 R2, OH;

R2' H;

30 R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -alkylene- $S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -alkylene- $O-S(O)_p-R6$, $COOH$, $COO(C_1-C_6)$ alkyl, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)$ alkyl, $CON[(C_1-C_6)$ alkyl] $_2$, (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, (C_2-C_6) -alkynyl, $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, where one, more than one, or all

hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;
 phenyl, $-(CH_2)$ -phenyl, $-(CH_2)_n$ -phenyl, O-phenyl, $O-(CH_2)_m$ -phenyl,
 $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -phenyl, where the phenyl ring may be substituted one
 to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkyl,
 5 (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$,
 $COO-(C_1-C_6)$ -alkyl, $CONH_2$;

where always at least one of the radicals R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' has the meaning
 of (C_1-C_6) -alkylene- $O-S(O)_p-R_6$ and another has the meaning of
 10 $-O-(CH_2)_m$ -phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3
 times by F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, (C_1-C_6) -
 alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-$
 (C_1-C_6) -alkyl, $CONH_2$;

15 R_6 H, OH, (C_1-C_6) -alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -alkyl, $N((C_1-C_6)-alkyl)_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

20

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

25

11. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 and 5 to
 10, in which the meanings are

X NH ;

30

R_1 (C_1-C_6) -alkyl;

R_2 , OH;

R2' H;

R5' (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)₂-R6;

5

R3, R3', R4, R4', R5, independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alkyl, CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine; phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

10

15

where always at least one of the radicals R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

20

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

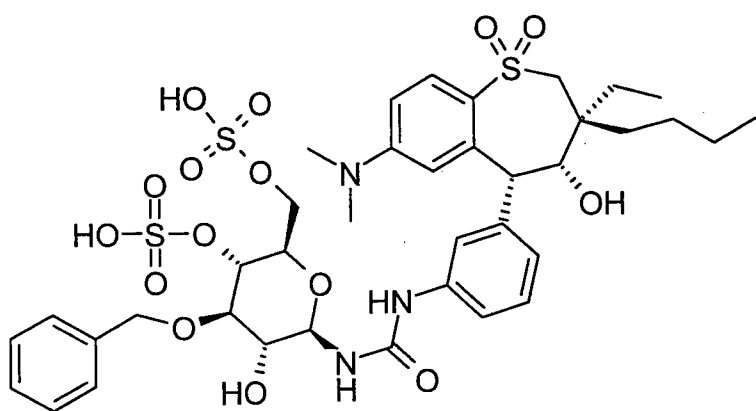
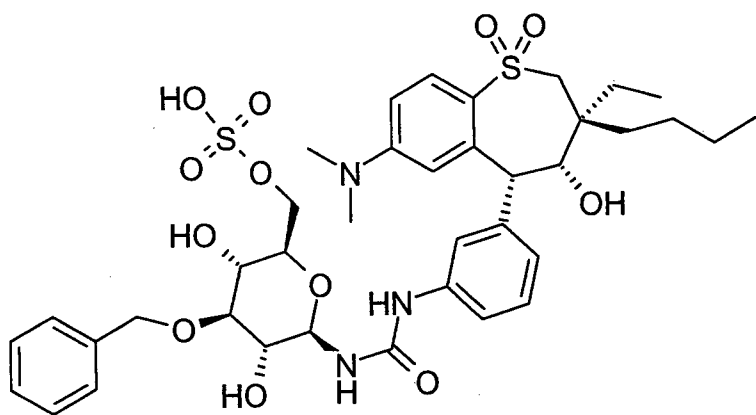
25

n 2, 3, 4, 5, 6;

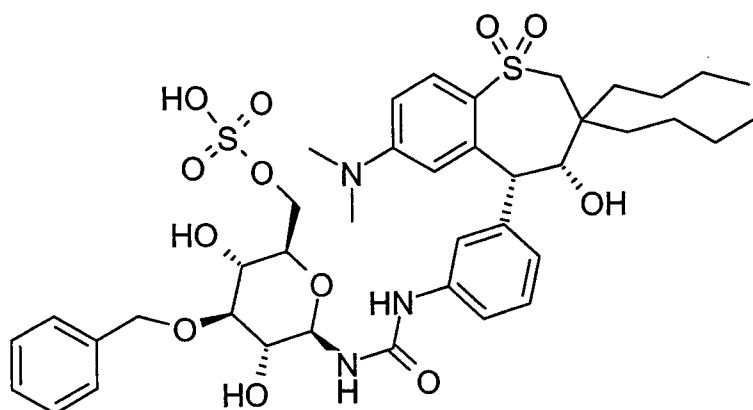
m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

30 and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. A compound of the formula



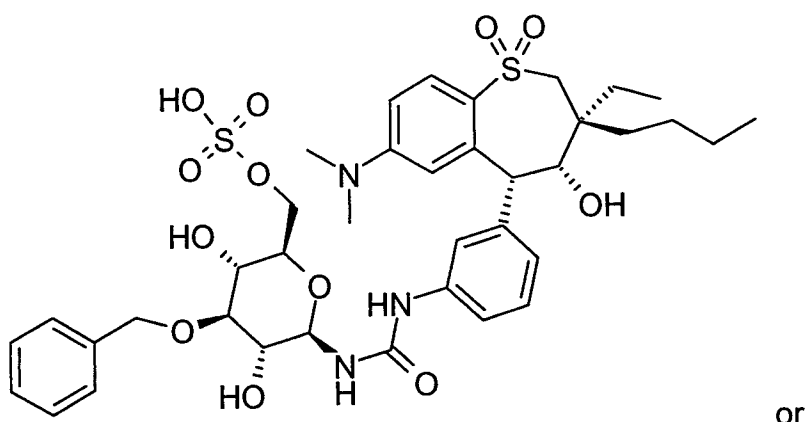
or



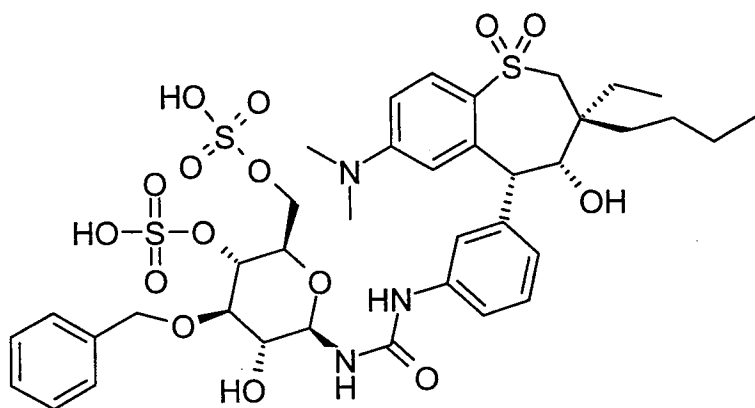
and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

13. A compound of the formula



or



and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

5

14. A compound as claimed in claim 12 or 13, wherein the pharmaceutically acceptable salt is an ammonium salt.

10 15. A compound as claimed in claim 12 or 13, wherein the pharmaceutically acceptable salt is an alkali metal or alkaline earth metal salt.

16. A compound as claimed in claim 12 or 13, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a potassium salt.

15

17. A compound as claimed in claim 12 or 13, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a zinc salt.

18. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17, for
20 use as a pharmaceutical.

19. A pharmaceutical comprising compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17.

5 20. A pharmaceutical comprising compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 and at least one further active ingredient.

21. A pharmaceutical as claimed in claim 20, which comprises as further active ingredient one or more compounds which normalize lipid metabolism.

10

22. A pharmaceutical as claimed in claim 21, which comprises as further active ingredient one or more antidiabetics, hypoglycemic active ingredients, HMGCoA reductase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, PPAR gamma agonists, PPAR alpha agonists, PPAR alpha/gamma agonists, PPAR delta agonists, fibrates, MTP inhibitors, bile acid absorption inhibitors, MTP inhibitors, CETP inhibitors, polymeric bile acid adsorbents, LDL receptor inducers, ACAT inhibitors, antioxidants, lipoprotein lipase inhibitors, ATP-citrate lyase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, lipoprotein(a) antagonists, HM74A receptor agonists, lipase inhibitors, insulins, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, active ingredients which act on the ATP-dependent potassium channel of the beta cells, glycogen phosphorylase inhibitors, glucagon receptor antagonists, activators of glucokinase, inhibitors of gluconeogenesis, inhibitors of fructose-1,6-bisphosphatase, modulators of glucose transporter 4, inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase, inhibitors of dipeptidylpeptidase IV, inhibitors of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1, inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B, modulators of the sodium-dependent glucose transporter 1 or 2, modulators of GPR40, inhibitors of hormone-sensitive lipase, inhibitors of acetyl-CoA carboxylase, inhibitors of phosphoenolpyruvate carboxykinase, inhibitors of glycogen synthase kinase-3 beta, inhibitors of protein kinase C beta, endothelin-A receptor antagonists, inhibitors of I kappaB kinase, modulators of the glucocorticoid receptor, CART agonists, NPY agonists, MC4 agonists, orexin agonists, H3 agonists, TNF agonists, CRF agonists, CRF BP antagonists, urocortin agonists, β 3 agonists, CB1 receptor antagonists, MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, CCK

15

20

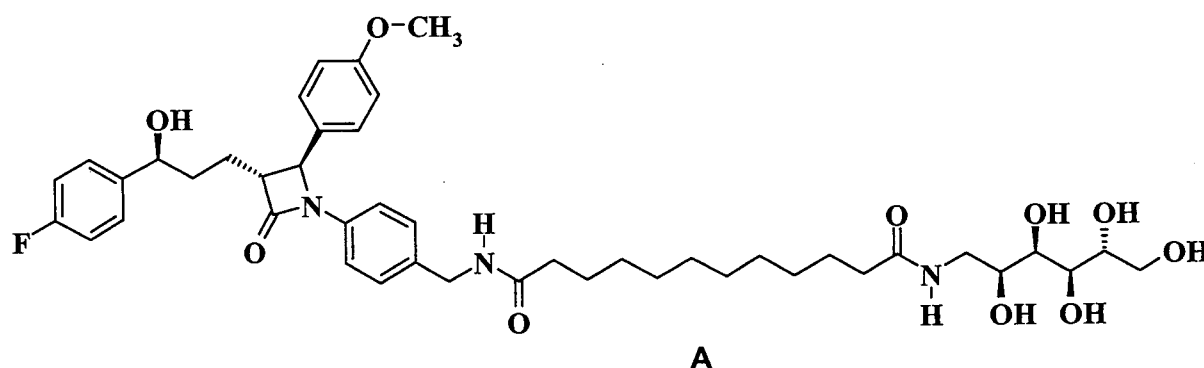
25

30

agonists, serotonin reuptake inhibitors, mixed serotonergic and noradrenergic compounds, 5HT agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormones, growth hormone-releasing compounds, TRH agonists, uncoupling protein 2 or 3 modulators, diphenylazetidinone derivatives, leptin agonists, DA agonists (bromocriptine, Doprexin), lipase/amylase inhibitors, PPAR modulators, RXR modulators or TR- β agonists or amphetamines.

23. A pharmaceutical as claimed in claim 22, which comprises as further active ingredient one or more HMGCoA reductase inhibitors from the group of simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin and rosuvastatin.

24. A pharmaceutical as claimed in claim 22, which comprises as further active ingredient ezetimibe or a compound of the formula A



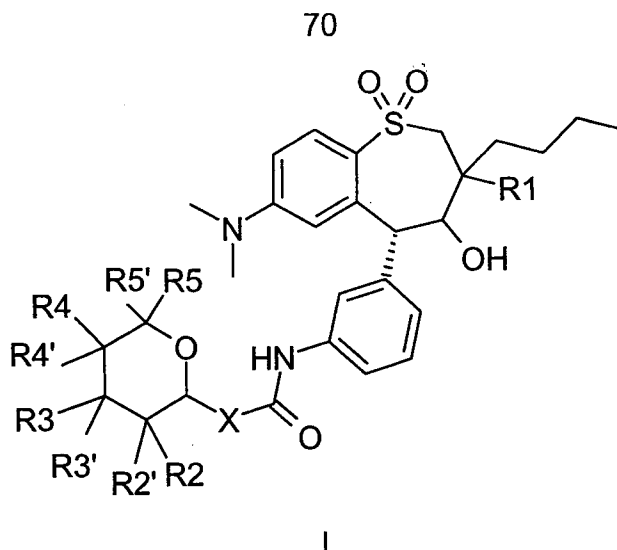
or the salts or hydrates thereof.

25. A pharmaceutical as claimed in any of claims 18, 19, 20, 21, 22, 23 or 24, which comprises as further excipient one or more metal salts.

26. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 for use as a medicament for the treatment of lipid metabolism disorders.

27. A process for manufacturing a pharmaceutical comprising the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17, which comprises mixing the active ingredient with a pharmaceutically suitable carrier and converting this mixture into a form suitable for administration.

28. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of hyperlipidemia.
- 5 29. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for lowering the serum cholesterol level.
- 10 30. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of arteriosclerotic manifestations.
- 15 31. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of insulin resistance.
32. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes.
- 20 33. The use of the compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of CNS disorders.
- 25 34. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of schizophrenia.
35. The use of the compounds as claimed in one or more of claims 1 to 17 for the manufacture of a medicament for the treatment of Alzheimer's.
- 30 36. A compound of the formula I,



in which the meanings are

5 X O, NH, CH₂ or a bond;

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

10 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

15 phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

20 where always at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

25

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

5

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 37. A compound of the formula I as claimed in claim 36, in which the meanings are

X NH;

15 R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

20

25

phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

30

where always at least one of the radicals R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

5

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

10 and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

38. A compound of the formula I, as claimed in claim 36 or 37, in which the meanings are

15 X NH;

R1 (C₁-C₆)-alkyl;

R2, OH;

20

R2' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' independently of one another H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-alkylene-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-alkyl, CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, O-(C₁-C₆)-alkyl, where one, more than one, or all hydrogen(s) in the alkyl radicals may be replaced by fluorine;

25

phenyl, -(CH₂)-phenyl, -(CH₂)_n-phenyl, O-phenyl, O-(CH₂)_m-phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

30

where always at least one of the radicals R3, R3', R4, R4', R5, R5' has the meaning of -O-(CH₂)_m-phenyl or -(CH₂)-O-(CH₂)_m-phenyl, where the phenyl ring may be substituted one to 3 times by F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-alkyl, N((C₁-C₆)-alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

39. A compound of the formula I as claimed in one or more of claims 36 to 38 for use as pharmaceutical.

40. A pharmaceutical comprising compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 36 to 38.

41. A pharmaceutical comprising compounds of the formula I as claimed in one or more of claims 36 to 38 and at least one further active ingredient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/009393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07H5/06 A61K31/7028

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)
 A61K C07H

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.
X	US 2004/087648 A1 (FRICK WENDELIN [DE] ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06) paragraphs [0005] - [0033], [0047] - [0053]; claim 1	1-41
X	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6 March 2003 (2003-03-06) page 1 - page 4 page 6, line 3 - line 6	1-41
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) cited in the application the whole document	1-41

☐ 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

27 Februar 2008

Date of mailing of the international search report

07/03/2008

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

Nikolai, Joachim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2007/009393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004087648	A1	06-05-2004	NONE
WO 03018024	A	06-03-2003	BR 0212031 A 03-08-2004
		CA 2457976 A1	06-03-2003
		CN 1655792 A	17-08-2005
		EP 1425018 A1	09-06-2004
		HR 20040171 A2	31-10-2004
		HU 0401318 A2	28-10-2004
		JP 2005501861 T	20-01-2005
		MA 26317 A1	01-10-2004
		MX PA04001328 A	05-05-2004
		NO 20040702 A	19-05-2004
		NZ 531293 A	26-08-2005
		OA 12654 A	15-06-2006
		PL 366851 A1	07-02-2005
		RU 2297222 C2	20-04-2007
		US 2003158119 A1	21-08-2003
		UY 27419 A1	30-04-2003
		YU 11104 A	15-12-2006
US 5994391	A	30-11-1999	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009393

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07H5/06 A61K31/7028

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K C07H

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2004/087648 A1 (FRICK WENDELIN [DE] ET AL) 6. Mai 2004 (2004-05-06) Absätze [0005] - [0033], [0047] - [0053]; Anspruch 1	1-41
X	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6. März 2003 (2003-03-06) Seite 1 - Seite 4 Seite 6, Zeile 3 - Zeile 6	1-41
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30. November 1999 (1999-11-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-41

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Februar 2008

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07/03/2008

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

Nikolai, Joachim

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009393

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004087648 A1	06-05-2004	KEINE	
WO 03018024 A	06-03-2003	BR 0212031 A	03-08-2004
		CA 2457976 A1	06-03-2003
		CN 1655792 A	17-08-2005
		EP 1425018 A1	09-06-2004
		HR 20040171 A2	31-10-2004
		HU 0401318 A2	28-10-2004
		JP 2005501861 T	20-01-2005
		MA 26317 A1	01-10-2004
		MX PA04001328 A	05-05-2004
		NO 20040702 A	19-05-2004
		NZ 531293 A	26-08-2005
		OA 12654 A	15-06-2006
		PL 366851 A1	07-02-2005
		RU 2297222 C2	20-04-2007
		US 2003158119 A1	21-08-2003
		UY 27419 A1	30-04-2003
		YU 11104 A	15-12-2006
US 5994391 A	30-11-1999	KEINE	

(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
22. Mai 2008 (22.05.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/058628 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07H 5/06 (2006.01) A61K 31/7028 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2007/009393

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. Oktober 2007 (30.10.2007)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2006 053 635.5

14. November 2006 (14.11.2006) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **SANOPI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FRICK, Wendelin** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **GLOMBIK, Heiner** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **THEIS, Stefan** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

SCHAEFER, Hans-Ludwig [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **KRAMER, Werner** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(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.

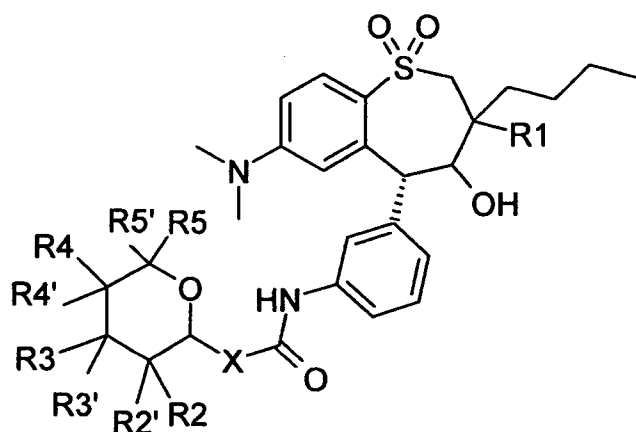
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, 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).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(54) Title: NOVEL 1,4-BENZOTHIOPIN-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES WHICH ARE SUBSTITUTED WITH BENZYL GROUPS, METHOD FOR PRODUCING DRUGS CONTAINING SAID COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUE MIT BENZYLRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHIOPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I) and to the physiologically acceptable salts thereof. These compounds are suitable, for example, as hypolipidemics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.

Beschreibung

Neue mit Benzylresten substituierte 1,4-Benzothiepin-1,1-Dioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren

5 Verwendung

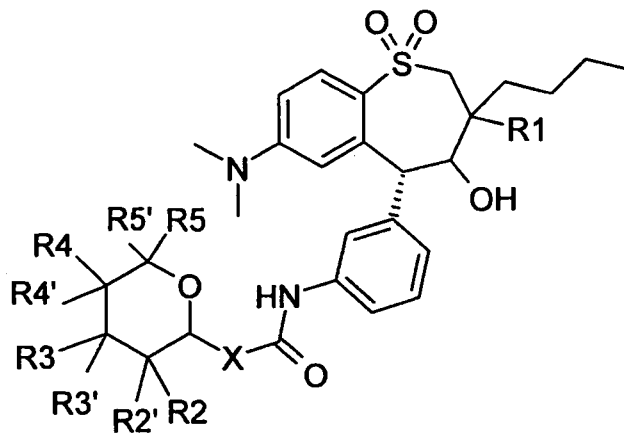
Die Erfindung betrifft mit Benzylresten substituierte 1,4-Benzothiepin-1,1-Dioxidderivate und deren physiologisch verträgliche Salze.

10 Es sind bereits strukturähnliche 1,4-Benzothiepin-1,1-Dioxidderivate beschrieben worden (US 5,994,391).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine hypolipidämische Wirkung zeigen.

15

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel I



1

worin bedeuten

25

X O, NH, CH₂ oder eine Bindung;

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

5 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,
10 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH,
15 COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

wobei immer mindestens einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

30 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

X NH;

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

5

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10

15

wobei immer mindestens einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6 oder (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6 besitzt und ein anderer -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

25

R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

30 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

- 5 X NH;
- R1 (C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R2, OH;
- R2' H;
- R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15 Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 20
- 25 wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung (S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6 oder (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6 besitzt und ein anderer die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 30

R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

5 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10

Weiter besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

X NH;

15 R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, OH;

R2' H;

20

R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkyl-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

25

Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

30

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung

(C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6 besitzt und ein anderer die

Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

10 n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

15

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Weiter besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

20 X NH;

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, OH;

25

R2' H;

R5' (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)₂-R6;

30 R3, R3', R4, R4', R5, unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-

C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

5 Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10 wobei immer mindestens einer der Reste R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

15 R₆ H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

20 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

25 Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin ein, zwei oder drei der Reste R₂, R_{2'}, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} die Bedeutung OH besitzen.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest X gleich O ist.

30 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest X gleich NH ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest X gleich CH_2 ist.

- 5 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest R1 gleich Buyl ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest R1 gleich Ethyl ist.

10

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest R2 gleich OH ist.

15

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest zumindest einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5 oder R5' gleich -O-Benzyl ist.

20

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen R3 gleich -O-Benzyl ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest R4 gleich OH oder OSO_2OH ist.

25

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen der Rest R4 gleich OH ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen zumindest einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5 oder R5' gleich $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ ist.

30

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen zumindest einer der Reste R5 oder R5' gleich CH_2OH oder $\text{CH}_2\text{OBenzyl}$ ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen zumindest einer der Reste R5 oder R5' gleich $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ ist.

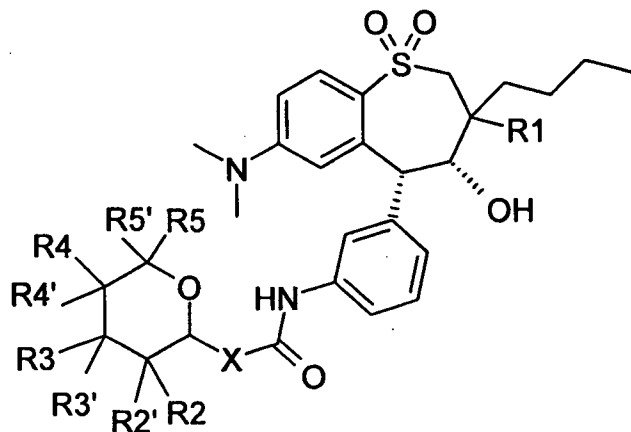
- 5 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen R5 gleich $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ ist.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen R5 gleich $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ und R5' gleich H ist.

10

In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen R1 gleich Ethyl und R5 gleich $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ ist.

- 15 In einer Ausführungsform sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in denen die Struktur der Formel I wie folgt vorliegt:



- 20 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.

Die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkylen-, Alkenylen- und Alkinylenreste in den Resten R1, R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' und R6 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

25

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Tautomere, Racemate, racemischen Mischungen, Stereoisomerengemische, reinen Stereoisomere, Diastereoisomerengemische, reinen Diastereoisomere. Die Trennung der Gemische erfolgt zum Beispiel auf chromatographischem Weg.

5

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

10 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

15 Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

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

25

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

30

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

Solvate wie hierin beschrieben.

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

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

10

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im
15 Allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B.
20 von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur
25 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
30 für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten

kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

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

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren

zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem 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.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

10 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 Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

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

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

30

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor.

Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im Allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

5

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

10

15

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 12 genannt sind; alle Abmagerungsmittel/Appetitzügler, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 1 genannt sind; alle Lipidsenker, die in der Roten Liste 2006, Kapitel 58 genannt sind. Sie können mit der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

20

25

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964 oder Levemir® (insulin detemir) oder solche, wie sie in WO2005005477 (Novo Nordisk) beschrieben sind, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), inhalierbare Insuline, wie z. B. Exubera® oder orale Insuline, wie z. B. IN-105 (Nobex) oder Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), GLP-1-Derivate wie z.B.

30

Exenatide, Liraglutide oder diejenigen die in WO 98/08871, WO2005027978, WO2006037811, WO2006037810 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, Pramlintide Acetat (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), sowie oral wirksame hypoglykämische
5 Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise
Sulfonylharnstoffe,
Biguanidine,
Meglitinide,
10 Oxadiazolidindione,
Thiazolidindione,
Glukosidase-Inhibitoren,
Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase,
Glukagon-Antagonisten,
15 Glukokinaseaktivatoren,
Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase
Modulatoren des Glukosetransporters-4 (GLUT4),
Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-Amidotransferase (GFAT),
GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO
20 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden oder die, die in WO2006045799
beschrieben sind (Solvay),
Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV),
Insulin-Sensitizer,
Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder
25 Glykogenolyse beteiligt sind,
Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der
Glukoserückresorption,
Hemmstoffe der 11 β -HSD1,
Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B (PTP1B),
30 Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe

und antilipidämische Wirkstoffe,
Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern,
Verbindungen, die die Thermogenese erhöhen,
PPAR- und RXR-Modulatoren und

- 5 Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindungen der Formel I in
Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin,
Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin, L-659699
10 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in
Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside,
Pamaqueside, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbyl phosphat; Forbes Medi-Tech,
15 WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497,
WO2005021495) oder mit Verbindungen, wie in WO2002066464 (Kotobuki
Pharmaceutical Co. Ltd.) oder WO2005044256 oder WO2005062824 (Merck & Co.)
oder WO2005061451 und WO2005061452 (AstraZeneca AB) und WO2006017257
(Phenomix) oder WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG) beschrieben,
20 verabreicht.

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

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

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

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

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

5

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

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Metaglidasen oder mit MBX-2044 oder anderen partiellen PPAR gamma

Agonisten/Antagonisten verabreicht

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

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

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

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

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

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

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

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

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe oder SMP-797, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, Probucol, Tocopherol, Ascorbinsäure, β -Caroten oder Selen verabreicht.

10

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

15

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

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.

20

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

25

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.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Agonisten des GPR109A (HM74A Rezeptor Agonisten), wie

z.B. Nicotinsäure oder „extended release niacin“ in Verbindung mit MK-0524A oder solchen Verbindungen, wie sie in WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242 beschrieben sind, verabreicht.

- 5 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.

- 10 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Hemmstoff der Glykogenphosphorylase, wie z.B. PSN-357 oder FR-258900 oder solchen wie in WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31,

WO2005067932 beschrieben, verabreicht.

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

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

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

5 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der Fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase) wie z.B. CS-917 (MB-06322) oder MB-07803 oder solchen wie sie in WO2006023515 beschrieben sind, verabreicht.

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

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

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

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

30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Hemmstoffen der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1 (11β-HSD1), wie z. B. BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 oder solche, wie sie z. B. in WO200190090-

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

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

Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2 (SGLT1, SGLT2),
20 wie z.B. KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 und SAR 7226 oder wie sie z. B. in
WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959,
WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796,
WO2006062224, WO2006058597 oder von A. L. Handlon in Expert Opin. Ther.
Patents (2005) 15(11), 1531-1540 beschrieben sind, verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Modulatoren des GPR40 verabreicht.

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

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

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

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

- 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.

- 20 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Inhibitor der Glykogen Synthase Kinase-3 beta (GSK-3 beta), wie z. B. in US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727, WO2004046117 beschrieben.

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

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

- 30 Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit Inhibitoren der „I-kappaB kinase“ (IKK Inhibitoren), wie sie z. B. in WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553, WO2005097129 beschrieben sind, verabreicht.

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

5

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

10 NPY-Antagonisten wie z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A);
NPY-5 Rezeptorantagonisten wie L-152804, S-2367 oder wie sie z. B. in WO2006001318 beschrieben sind;

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

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

25

30

WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443 beschrieben sind);

- 5 MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) oder LB53280, LB53279, LB53278 oder THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 oder solche wie sie in WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, 10 WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57 15 beschrieben sind;

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

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

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

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

Urocortin-Agonisten;

Agonisten des beta-3 Adrenoceptors wie z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451) oder Solabegron (GW-427353) oder N-5984 (KRP-204) oder solche, wie sie 30 in JP2006111553 beschrieben sind;

MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten;

MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (wie z. B. NBI-845,

- A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 oder solche Verbindungen, wie sie in WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174 beschrieben sind);
- 5 CCK-A Agonisten (wie 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) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180) oder solchen, wie sie in WO2005116034 beschrieben sind;
- 10 Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine);
gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549);
5-HT-Rezeptor Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111);
- 15 5-HT_{2C} Rezeptor Agonisten (wie z.B. Lorcaserin Hydrochlorid (APD-356) oder BVT-933 oder solche, wie sie in WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304, WO2005082859 beschrieben sind);
5-HT₆ Rezeptor Antagonisten, wie sie z.B. in WO2005058858 beschrieben sind;
- 20 Bombesin-Rezeptor Agonisten (BRS-3 Agonisten);
Galanin-Rezeptor Antagonisten;
Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon oder AOD-9604);
Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbamoyl)-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 beschrieben sind;
TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884);
entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren;
- 30 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);

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

oder wie z. B. in US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250,

5 WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189 beschrieben;

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

Oxyntomodulin;

10 Oleoyl-Estron

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

15

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Trodusquemine.

20

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

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

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

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder

30 Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

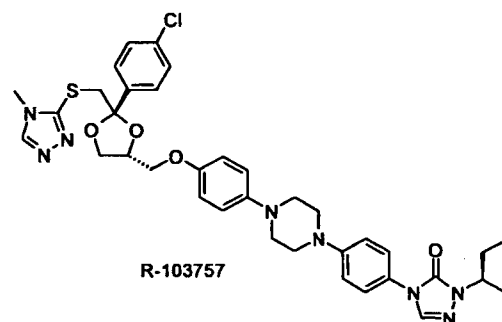
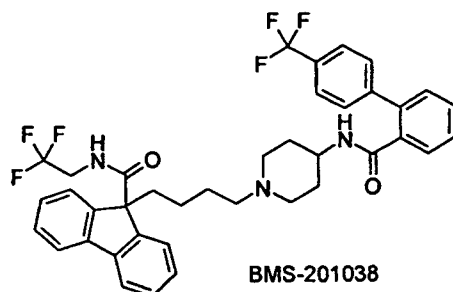
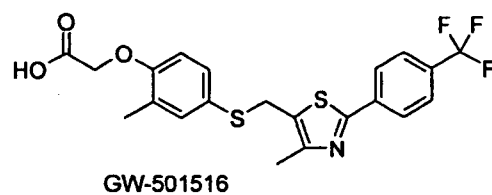
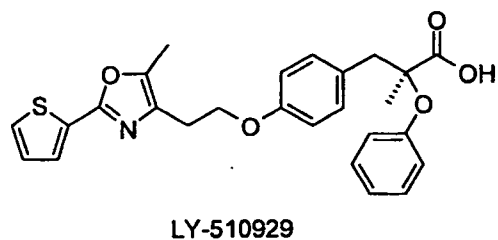
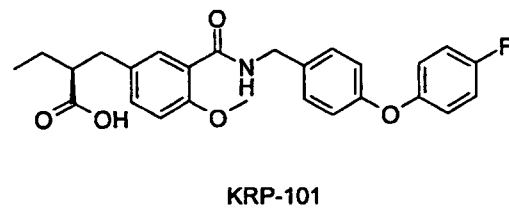
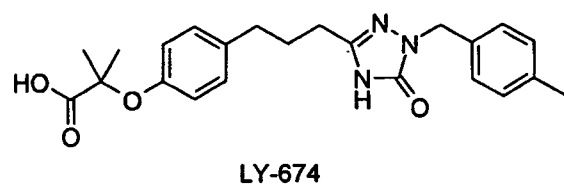
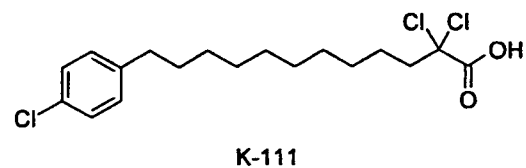
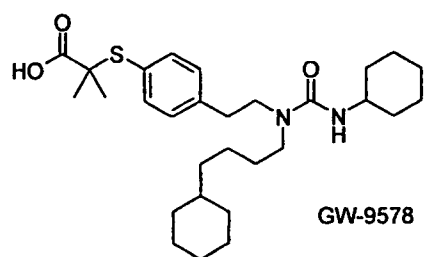
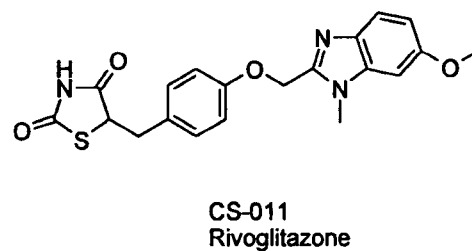
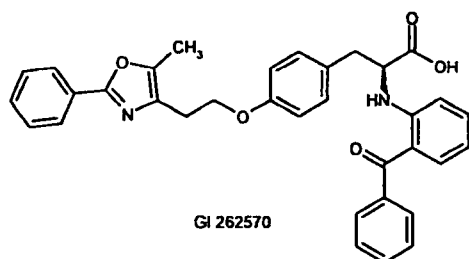
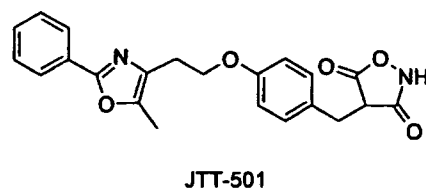
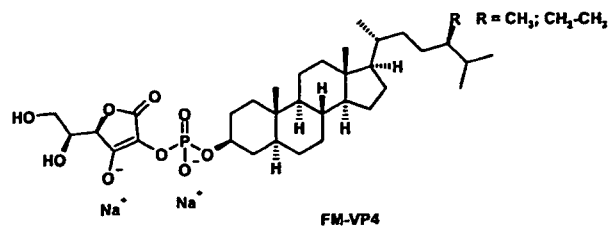
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

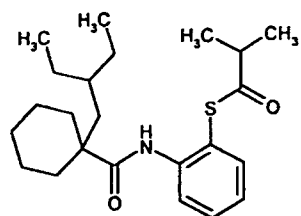
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

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

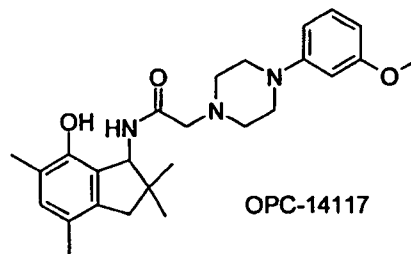
Bei einer Ausführungsform wird die Verbindung der Formel I in Kombination mit
Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax®
(Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,
10 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob
enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients
GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination
mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von
15 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
20 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als
unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

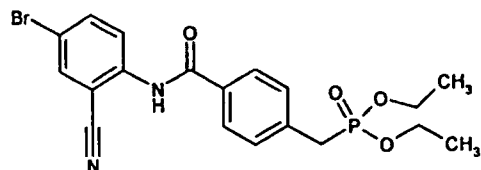




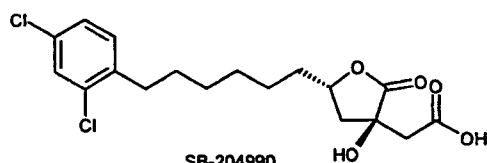
JTT-705



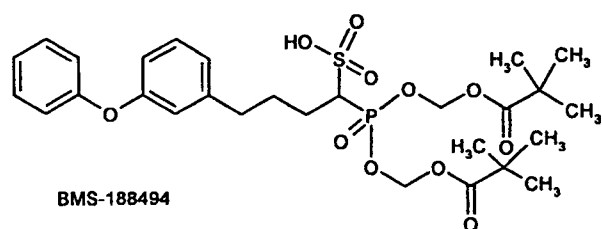
OPC-14117



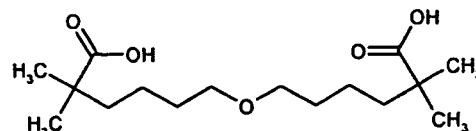
NO-1886



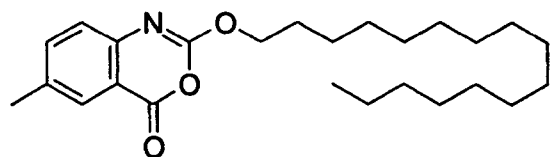
SB-204990



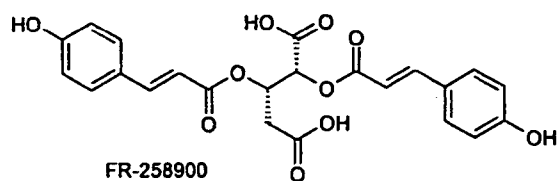
BMS-188494



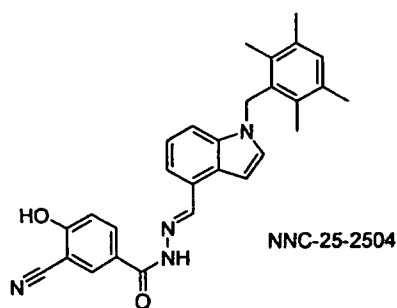
CI-1027



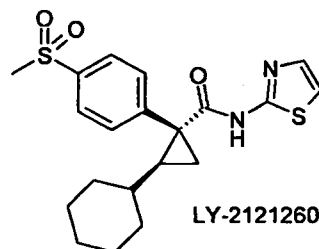
ATL-962



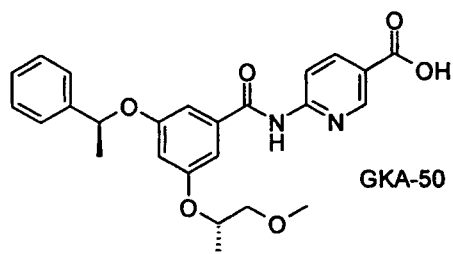
FR-258900



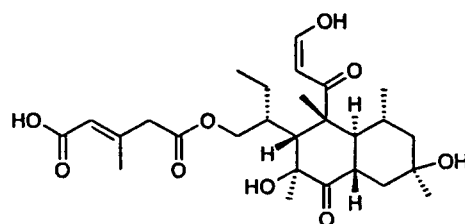
NNC-25-2504



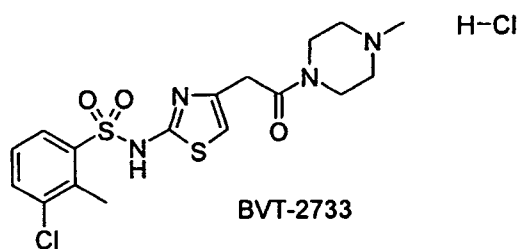
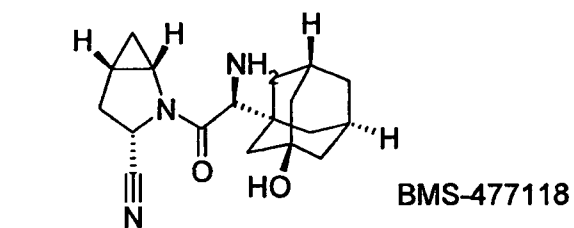
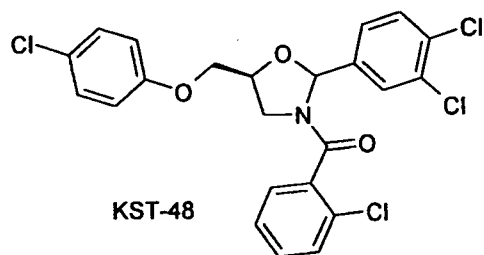
LY-2121260



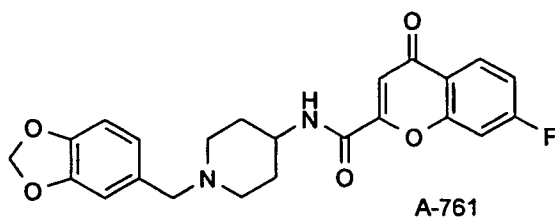
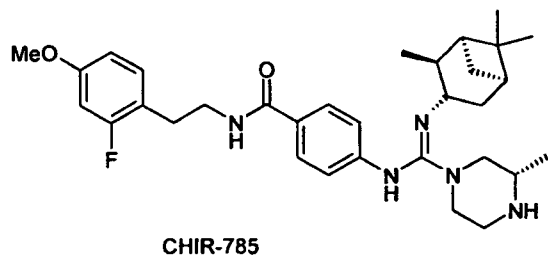
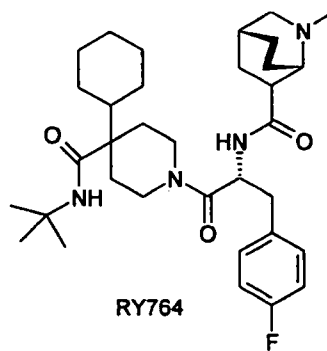
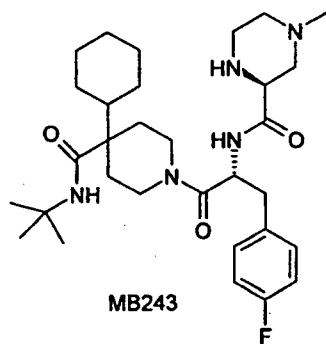
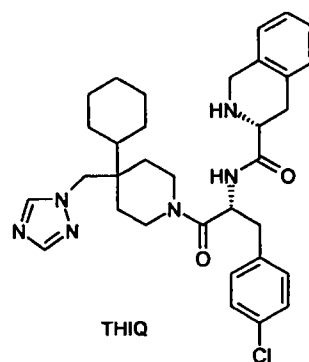
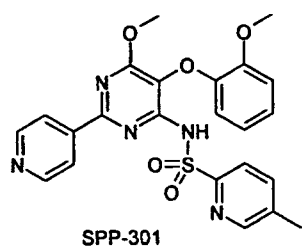
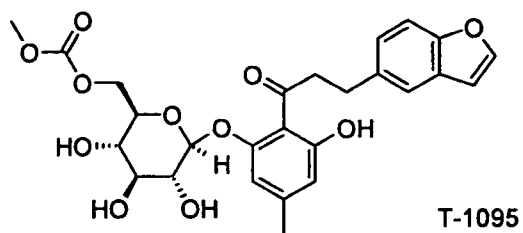
GKA-50

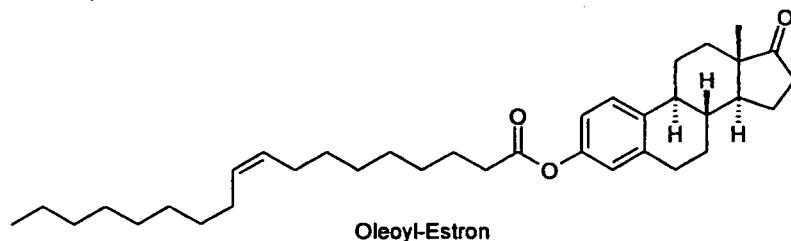
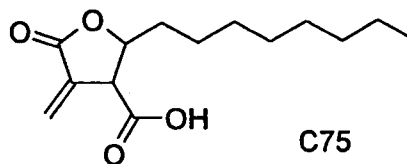
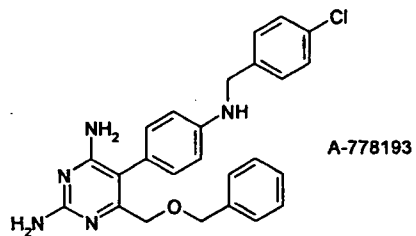
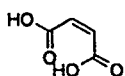
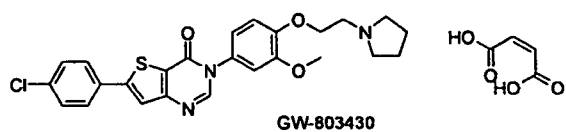
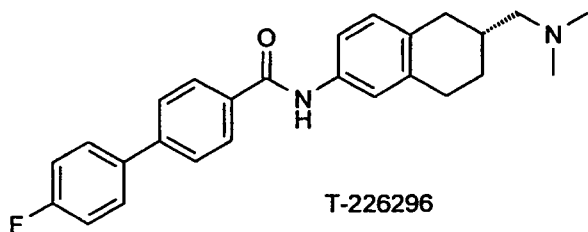
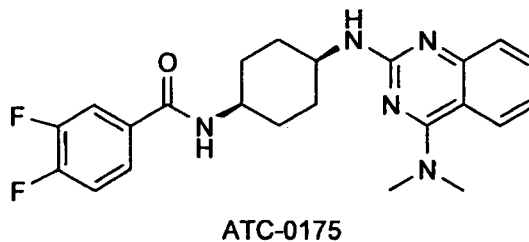
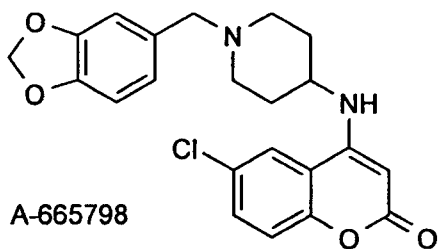


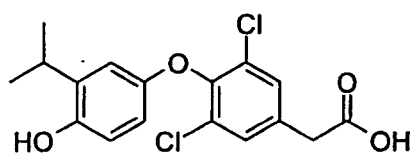
FR-225654



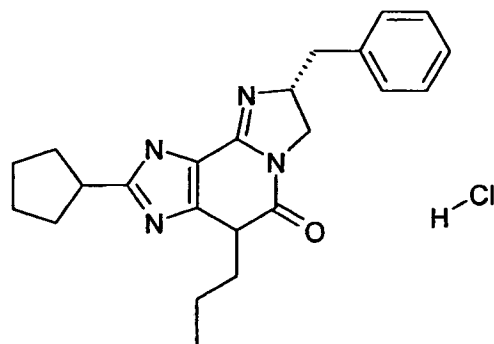
H-Cl



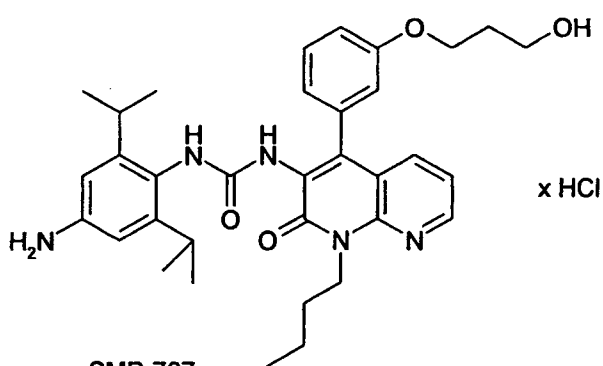




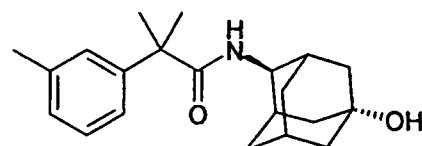
KB-2115



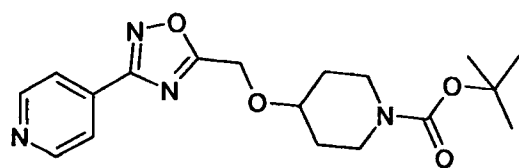
KCP-265



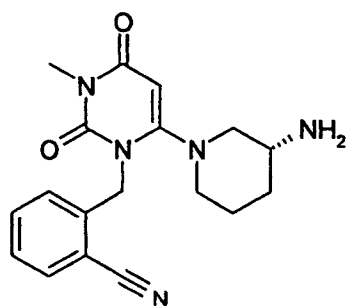
SMP-797



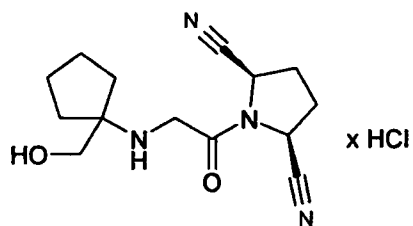
JNJ-25918646



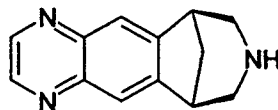
PSN-632408



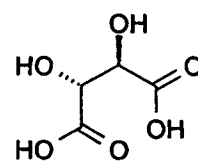
SYR-322

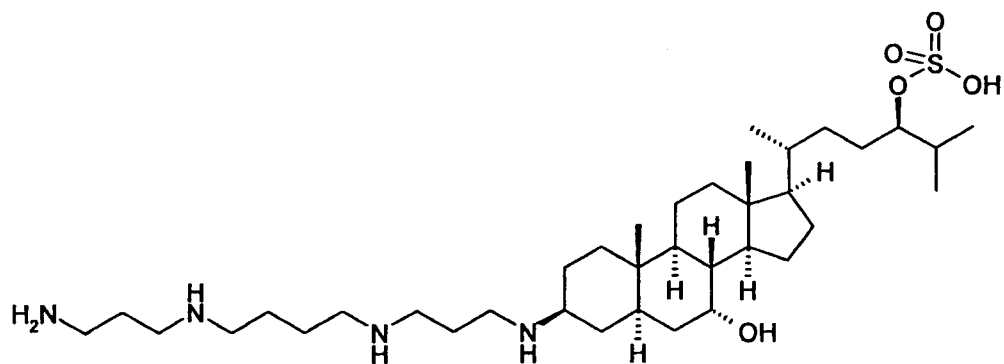


DP-893

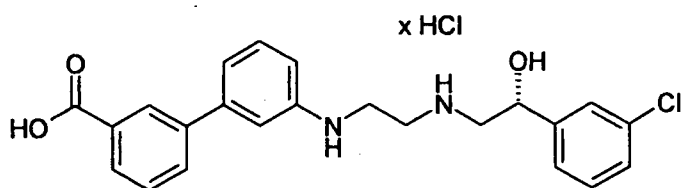


Varenicline Tartrat

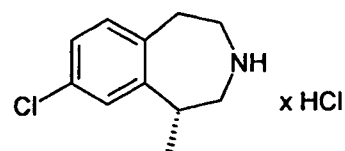




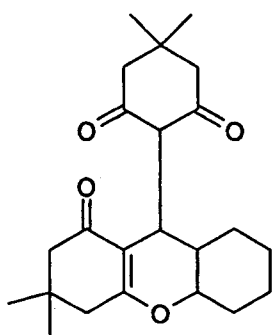
Trodusquemine



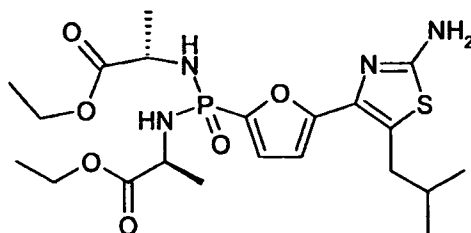
Solabegron



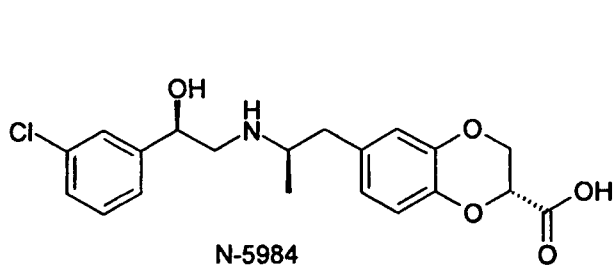
Lorcaserin Hydrochlorid



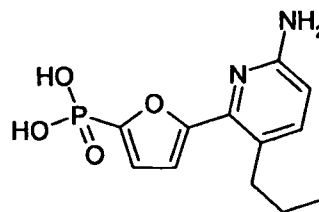
L-152804



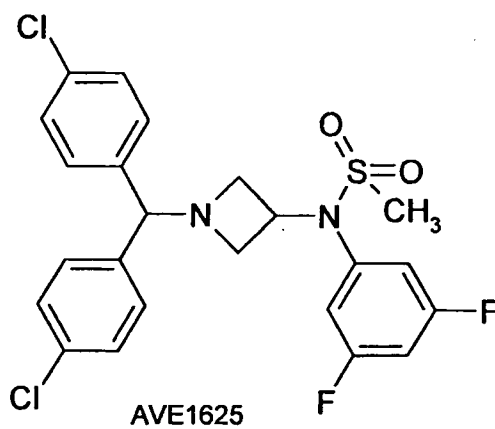
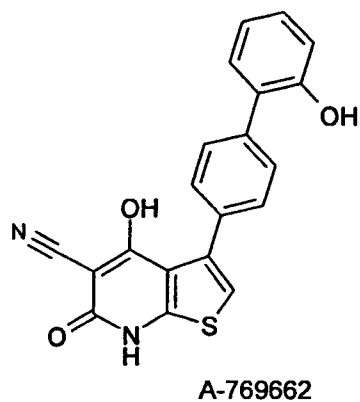
MB-06322



N-5984

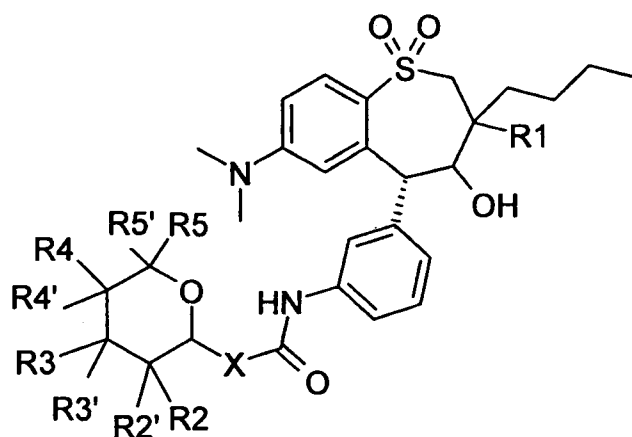


MB-07803



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

Tabelle 1:



Bsp	R1	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'	X
1	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H	NH
2	n-Bu	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H	NH
3	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OBn, H	NH
4	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
5	Et	OH, H	OBn, H	OSO ₂ OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
6	n-Bu	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH

Et = Ethyl, Bu = n-Butyl, Bn = Benzyl

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Vorarbeiten und Durchführung des *in vitro* IBAT Hemmtestes:

- ### 1. Klonierung eines Expressionsvektors für den humanen IBAT

Die cDNA (complementary deoxyribonucleic acid) des humanen IBAT wurde über molekularbiologische Standardmethoden, wie z.B. in Molecular Cloning: A Laboratory Manual von Joseph Sambrook und David Russell beschrieben, kloniert und in den pcDNA1 Vektor der Fa. Invitrogen eingebracht. Die anschließende Sequenzierung des Inserts ergab vollständige Identität mit den Basen 599 bis 1645 der von P.A. Dawson beschriebenen und in der GenBank Sequenzdatenbank hinterlegten Basensequenz für den humanen IBAT (GenBank Accesion Nummer: U10417). Die Basen 599 bis 1645 entsprechen der kompletten kodierenden Region des humanen IBAT.

2. Herstellung einer rekombinanten Zelllinie mit konstitutiver Expression des humanen IBAT

Der Expressionsvektor für den humanen IBAT wurde mittels stabiler Transfektion in CHO (chinese hamster ovary) Zellen eingeführt. Zur Selektion von Einzelzellklonen wurde dem Zellkulturmedium (Ham's F12 Medium supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 Einheiten/ml Streptomycin) 400µg/ml Geneticin zugesetzt. Die Funktionalität der aus der Selektion resultierenden Einzelzellklone wurde über deren Aufnahmeaktivität für radioaktiv markierte Taurocholsäure ($[^3\text{H}]$ -TCA) getestet. Derjenige Zellklon mit der höchsten Aufnahmeaktivität für $[^3\text{H}]$ -TCA, nachfolgend CHO-hIBAT bezeichnet, wurde für die weiteren Tests ausgewählt und weiterhin in Anwesenheit von 400µg/ml Geneticin kultiviert.

3. Messung der hemmenden Wirkung der erfindungsmäßigen Verbindung auf die IBAT-abhängige Aufnahme von Taurocholsäure in Zellen

CHO-hIBAT Zellen wurden in einer Konzentration von 40 000 Zellen pro Well in Poly-D-Lysin-beschichtete 96-Well Platten in Zellkulturmedium ausgesät und für 24 h kultiviert. Dann wurden die Zellen einmal mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer (140mM Cholinchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) gewaschen und anschließend entweder

mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer als Negativkontrolle oder mit natrium-haltigem Transport Assay Puffer (140mM Natriumchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) als Positivkontrolle für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Gleichzeitig wurden auch die

5 Testwells in Anwesenheit der zu untersuchenden Verbindung in unterschiedlicher Konzentration für 30 min bei Raumtemperatur in natrium-haltigem Transport-Assay-Puffer inkubiert. Die Testsubstanzen wurden ausgehend von einer 10mM Stammlösung in Dimethylsulfoxid entsprechend in Transport-Assay-Puffer verdünnt (40µl/Well). Der Test wurde anschließend durch Zugabe von 10µl/Well einer Mischung

10 aus radioaktiv markierter Taurocholsäure ($[^3\text{H}]$ -TCA) und unmarkierter Taurocholsäure gestartet. Die Endkonzentration der Taurocholsäure im Test lag bei 10µM. Nach einer Inkubationszeit von 60 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 100µl/Well natrium-freiem Transport-Assay-Puffer (4°C) gestoppt und jedes Well dreimal mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer gewaschen. Zuletzt wurde jedem

15 Well 100µl Szintillationsflüssigkeit zugegeben und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität in einem MicroBeta Scintillation Microplate Reader der Fa. Wallac bestimmt.

Die halbmaximale Hemmwirkung der Testverbindung (IC50 Wert, inhibitory concentration 50) wurde folgendermaßen bestimmt:

1. Feststellung des Wertes für 0% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-haltigem Transport-Assay-Puffer.
2. Feststellung des Wertes für 100% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-freiem Transport-Assay-Puffer.
3. Errechnung der prozentualen Hemmwerte derjenigen Messungen, die in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindung durchgeführt wurden. Daraus konnte dann diejenige Konzentration der Verbindung ermittelt werden, welche die Aufnahme der Taurocholsäure um 50% reduziert (IC50 Wert).

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	IC-50 (human IBAT) μ M
1	0,0044
2	0,0069
3	0,0035
4	0,0024
5	0,0020
6	0,0107

- 5 Aus den Messdaten ist abzulesen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gut zur Behandlung Behandlung von Hyperlipidämie geeignet sind.

Die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Behandlung bzw. Prävention weiterer Krankheiten, ist ebenfalls denkbar. Solche Krankheiten sind zum Beispiel:

- 10 1. - Störungen des Fettsäurestoffwechsels und Glucoseverwertungsstörungen
- Störungen, bei denen Insulinresistenz eine Rolle spielt
- 15 2. Diabetes mellitus, insbesondere Typ-2-Diabetes, einschließlich der Prävention der damit verbundenen Folgeerkrankungen.
- Besondere Aspekte in diesem Zusammenhang sind
- Hyperglykämia,
- Verbesserung der Insulinresistenz,
- Verbesserung der Glucosetoleranz,
- Schutz der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse
20 - Prävention makro- und mikrovaskulärer Erkrankungen
3. Dyslipidämien und deren Folgen wie beispielsweise Atherosklerose, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen usw., insbesondere (jedoch nicht darauf beschränkt) die, die durch einen oder mehrere der folgenden

Faktoren gekennzeichnet sind:

- hohe Plasmatriglyceridkonzentrationen, hohe postprandiale Plasmatriglyceridkonzentrationen,
- niedrige HDL-Cholesterinkonzentration
- 5 - niedrige ApoA-Lipoproteinkonzentrationen
- hohe LDL-Cholesterinkonzentrationen
- kleine dichte LDL-Cholesterinpartikel
- hohe ApoB-Lipoproteinkonzentrationen
- Desaturierungsindex (z.B. Verhältnis 18:1 / 18:0n-9, 16:1 / 16:0 n-7 oder 18:1n-9 + 16:1n-7 / 16:0 Fettsäuren)

4. Verschiedene andere Leiden, die mit dem metabolischen Syndrom bzw. Syndrom X assoziiert sein können, wie

- Zunahme des Bauchumfangs
- 15 - Dyslipidämie (z.B. Hypertriglyceridämie und/oder niedriges HDL)
- Insulinresistenz
- Hyperkoagulabilität
- Hyperurikämie
- Mikroalbuminämie
- 20 - Thrombosen, hyperkoagulable und prothrombotische Zustände (arteriell und venös)
- Bluthochdruck
- Herzinsuffizienz, beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt), nach Herzinfarkt, hypertensiver Herzkrankheit oder Kardiomyopathie

5. Leberstörungen und damit in Zusammenhang stehende Leiden

- Fettleber
- hepatische Steatose
- nicht alkoholbedingte Hepatitis
- 30 - nicht alkoholbedingte Steatohepatitis (NASH)
- alkoholbedingte Hepatitis
- akute Fettleber

- schwangerschaftsbedingte Fettleber
 - arzneimittelinduzierte Hepatitis
 - Eisenspeicherkrankheiten
 - hepatische Fibrose
 - 5 - hepatische Zirrhose
 - Hepatom
 - virale Hepatitis
6. Hauterkrankungen und –leiden bzw. solche, die mit mehrfach ungesättigten
- 10 Fettsäuren in Zusammenhang stehen
- Ekzem
 - Akne
 - Schuppenflechte
 - Bildung bzw. Prävention von Wulstnarben
- 15 - andere mit der Fettsäurezusammensetzung der Schleimhautmembran in Zusammenhang stehende Krankheiten
7. Primäre Hypertriglyceridämie oder sekundäre Hypertriglyceridämien nach
- familiärer Retikuloendotheliose
 - 20 - Lipoproteinlipasemangel
 - Hyperlipoproteinämien
 - Apolipoproteinmangel (z.B. ApoCII- oder ApoE-Mangel)
8. Krankheiten bzw. Leiden, die mit neoplastischer zellulärer Proliferation in Zusam-
- 25 menhang stehen
- gutartige oder maligne Tumore
 - Krebs
 - Neoplasien
 - Metastasen
 - 30 - Karzinogenese
9. Krankheiten bzw. Leiden, die mit neurologischen, psychiatrischen oder

Immunerkrankungen bzw. -leiden in Zusammenhang stehen

10. Andere Krankheiten bzw. Leiden, an denen beispielsweise entzündliche Reaktionen oder Zelldifferenzierung beteiligt sein können, sind:

5

- Atherosklerose wie beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt) Koronarsklerose einschließlich Angina pectoris oder Herzinfarkt, Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (transient ischemic attack, TIA)

10

- periphere Verschlusskrankheit
- vaskuläre Restenose oder Reokklusion
- chronische entzündliche Darmerkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- Pankreatitis

15

- Sinusitis
- andere entzündliche Leiden
- Retinopathie, ischämische Retinopathie
- Fettzellentumore

20

- lipomatöse Karzinome wie beispielsweise Liposarkome
- feste Tumore und Neoplasmen wie beispielsweise (jedoch nicht darauf beschränkt) Karzinome des Magen-Darm-Trakts, der Leber, der Gallenwege und der Bauchspeicheldrüse, endokrine Tumore, Karzinome der Lunge, der Niere und der ableitenden Harnwege, des Genitaltrakts, Prostatakarzinome usw.
- akute und chronische myeloproliferative Erkrankungen und Lymphome

25

- Angiogenese
- neurodegenerative Erkrankungen
- Alzheimer-Krankheit
- multiple Sklerose
- Parkinson-Krankheit

30

- erythemasquamöse Dermatosen wie beispielsweise Schuppenflechte
- Acne vulgaris
- andere Hauterkrankungen und dermatologische Leiden, die durch PPAR

moduliert werden

- Ekzeme und Neurodermatitis
- Dermatitis wie beispielsweise seborrhoische Dermatitis oder Lichtdermatitis
- Keratitis und Keratosen wie beispielsweise seborrhoische Keratosen, senile
- 5 Keratosen, aktinische Keratosen, lichtinduzierte Keratosen oder Keratosis follicularis
- Wulstnarben und Wulstnarbenprophylaxe
- Warzen einschließlich Kondylomen oder Condylomata acuminata
- Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) wie beispielsweise
- 10 venerische Papillome, von Viren verursachte Warzen wie beispielsweise Molluscum contagiosum, Leukoplakie
- papulöse Dermatosen wie beispielsweise Lichen planus
- Hautkrebs wie beispielsweise Basalzellenkarzinome, Melanome oder kutane T-Zellenlymphome
- 15 - lokalisierte gutartige epidermale Tumore wie beispielsweise Keratoderma, epidermale Naevi
- Frostbeulen
- Bluthochdruck
- Syndrom X
- 20 - Syndrom der polyzystischen Ovarien (polycystic ovary syndrome, PCOS)
- Asthma
- zystische Fibrose
- Osteoarthritis
- Lupus erythematodes (LE) oder entzündliche rheumatische Erkrankungen wie
- 25 beispielsweise rheumatoide Arthritis
- Gefäßentzündung
- Auszehrung (Kachexie)
- Gicht
- Ischämia/Reperfusionssyndrom
- 30 - Schocklunge (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
- Virenerkrankungen und -infektionen
- Lipodystrophie und lipodystrophische Leiden, auch bei Arzneimittelneben-

wirkungen (z.B. nach der Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von HIV oder Tumoren)

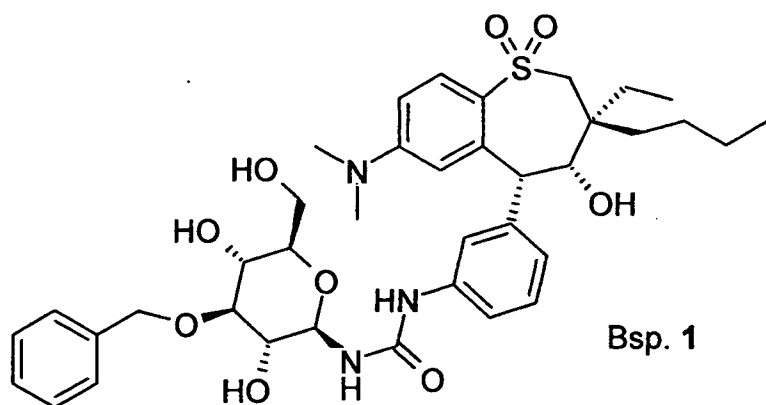
- Myopathien und Lipidmyopathien (wie Carnitinpalmitoyltransferase-I- oder -II-Mangel)

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

Experimenteller Teil:

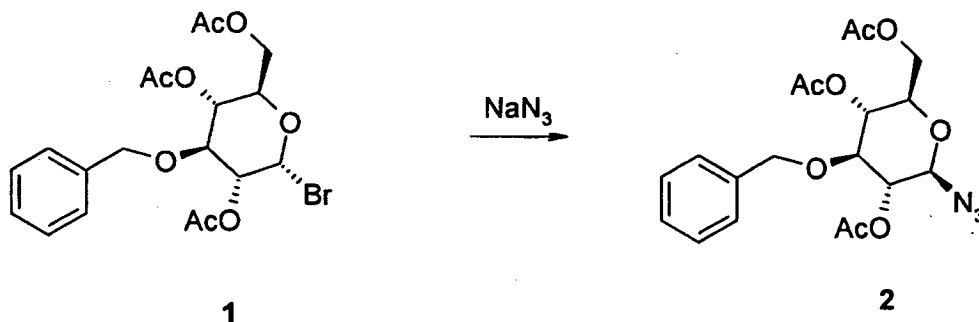
5

Beispiel 1

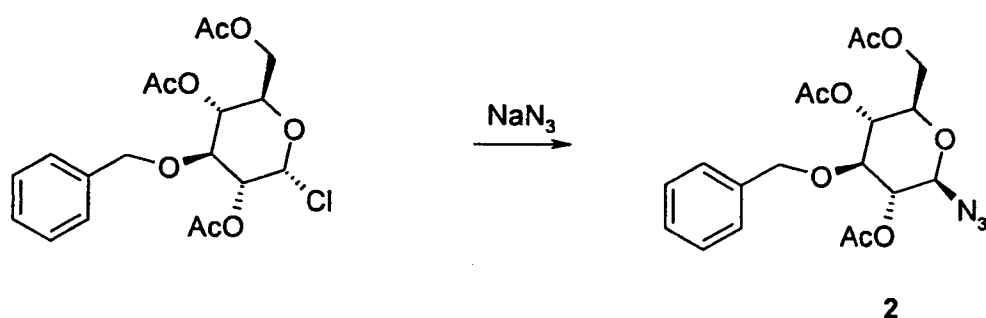


Synthese von Verbindung 2:

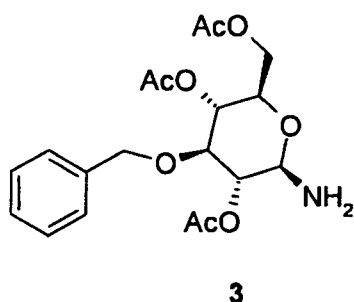
10



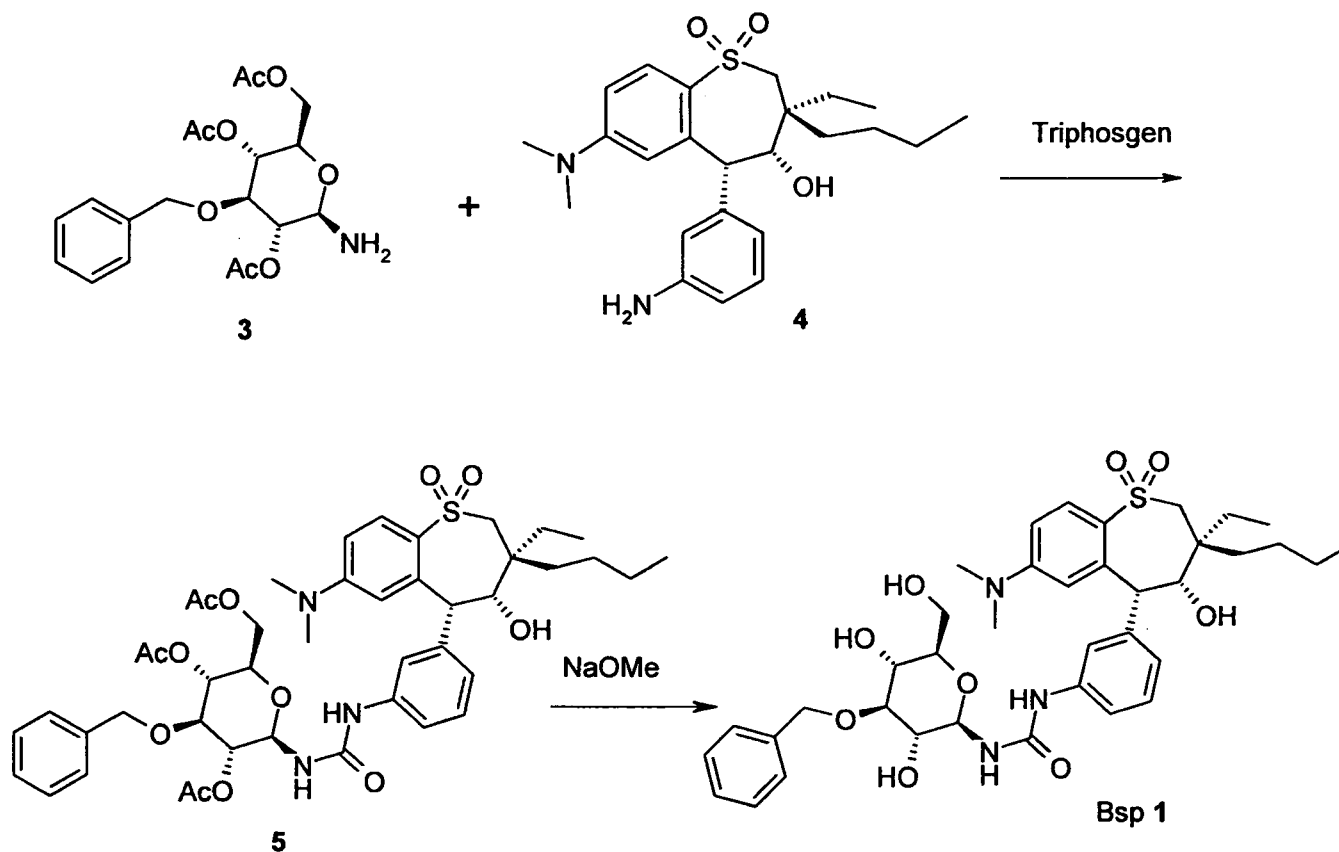
15.0 g (32.7 mmol) Bromid 1 (Eur. J. Med. Chem, (1996) 31, 557-574) werden in 250 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 7.5 g Natriumazid wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser und Ethylacetat extrahiert, die organische Phase noch zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flaschchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt und man erhält 11.1 g (81 % Ausbeute) Azid 2 als farbloses Öl, das bei längerem stehen lassen erstarrt. DC (n-Heptan/Ethylacetat 2:1). $R_f = 0.4$. $C_{19}H_{23}N_3O_8$ (421.41). MS $(M+H)^+ = 422.3$.

5 Alternative Synthese von Verbindung 2 über das Glukosylchlorid

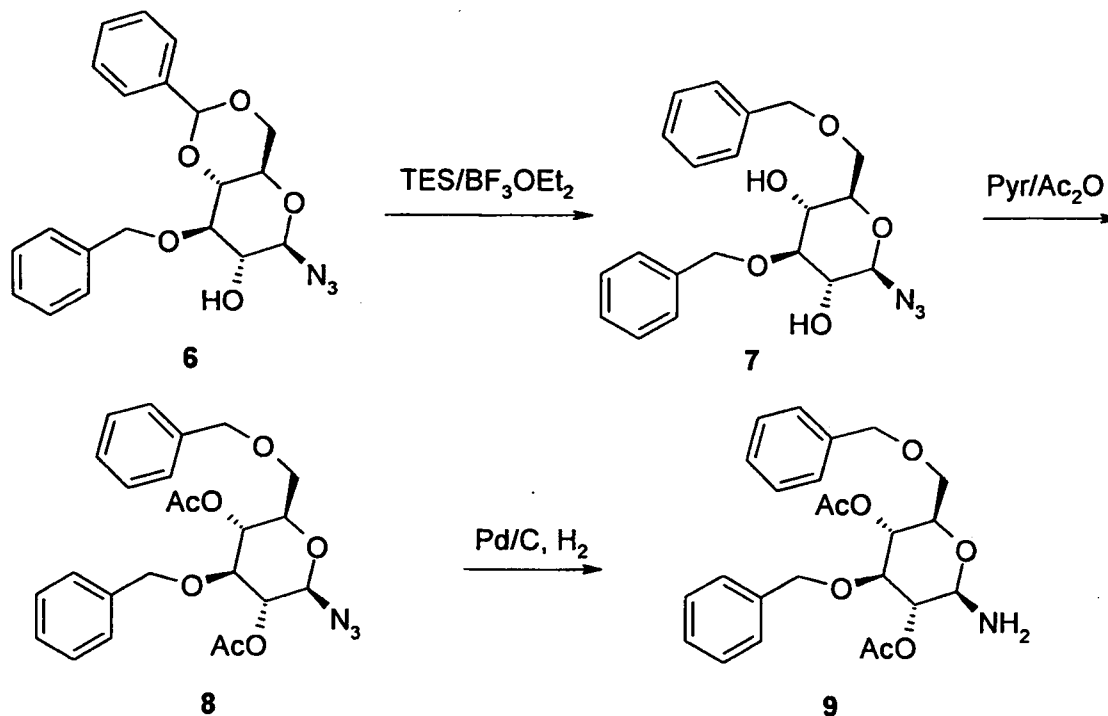
10 1,5 g 2,4,6-Tri-O-acetyl-3-O-benzyl-alpha-D-glucopyranosylchlorid (J. Org. Chem (1997), 62(9) 2832-46) werden analog der Synthese vom Glucosylbromid umgesetzt. Die Reaktionstemperatur muß dabei auf 60°C erhöht werden. Man erhält 1,3 g (86 %) Azid 2.

15 Synthese von Verbindung 3:

20 8.8 g (20.9 mmol) Azid 2 werden in 100 ml Methylenchlorid und 2 ml Triethylamin gelöst. Nach Zugabe von 300 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle wird 1 Stunde bei 4 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird über wenig Kieselgel abgetrennt und das Kieselgel mit Ethylacetat nachgewaschen. Die Lösung wird eingeeengt bis die Kristallisation beginnt. Man erhält insgesamt 6.9 g kristalliner Feststoff 3 (83 % Ausbeute). DC (Ethylacetat). $R_f = 0.2$. $C_{19}H_{25}NO_8$ (395.41). MS $(M+H)^+ = 396.3$.

Synthese von Beispiel 1:

- 5 900 mg Triphosgen werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung tropft man innerhalb von 20 Minuten eine Lösung aus 3.0 g (7.6 mmol) Amin 3 und 3 ml N-Ethylmorpholin in 20 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur zu. Danach wird noch 1 Stunde gerührt und dann eine Lösung von 3.0 g (7.0 mmol) Anilin 4 (US 5,994,391), in 20 ml Methylenchlorid gelöst, langsam zugetropft.. Nach weiteren 30 Minuten ist die
- 10 Reaktion beendet (DC-Kontrolle). Es wird zweimal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Kieselgel filtriert und eingeeengt und man erhält 7 g Rohprodukt 5. Dieses wird in 50 ml Methanol gelöst und mit 2 ml 1 M Natriummethanolat/Methanol Lösung versetzt. Nach 30 Minuten wird die Reaktionslösung mit 4 ml 0.5 M HCL/Methanol Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit
- 15 Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 4.72 g (93 %) Bsp. 1 als farbloser Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/5/1). $R_f = 0.7$. $C_{38}H_{51}N_3O_9S$ (725.91). MS $(M + H)^+ = 726.38$.



1.36 g (3.55 mmol) Benzylidenderivat **6** (Tetrahedron Letters (1999), 40(3), 547-549) werden in 35 ml Methylenchlorid und 7 ml Triethylsilan (ABCR) gelöst. Nach Zugabe von 1 ml Bortrifluorid-etherat lässt man 30 Minuten bei Raumtemperatur reagieren. Die Lösung wird anschliessend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über wenig Kieselgel filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flaschchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt und man erhält 1.13 g (83 % Ausbeute) Azid **7** als farbloses Öl, das bei längerem stehen lassen erstarrt. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:1). $R_f = 0.4$. C₂₀H₂₃N₃O₅ (385.42). MS (M+NH₄)⁺ = 403.21.

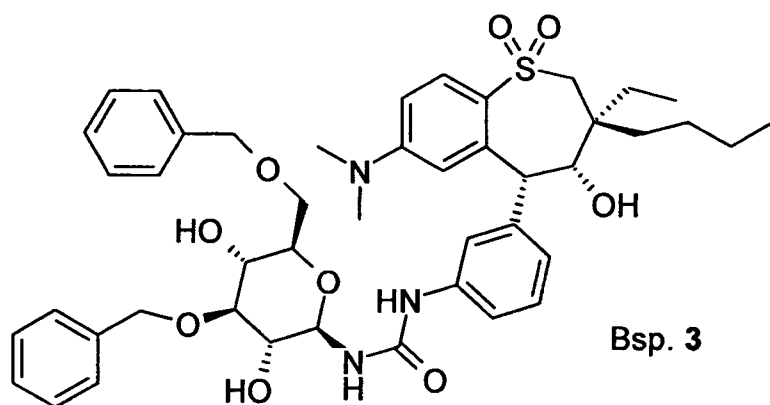
Synthese von Verbindung **8**:

1.12 g (2.9 mmol) Diol **7** werden in 15 ml Pyridin und 15 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Die Lösung wird 2 Stunden auf 50 °C erwärmt und dann am Hochvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flaschchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt und man erhält 1.2 g (88 % Ausbeute) Azid **8** als farbloses Öl. DC (n-Heptan/Ethylacetat 2:1). $R_f = 0.5$. C₂₄H₂₇N₃O₇ (469.50). MS (M+NH₄)⁺ = 487.21.

Synthese von Verbindung 9:

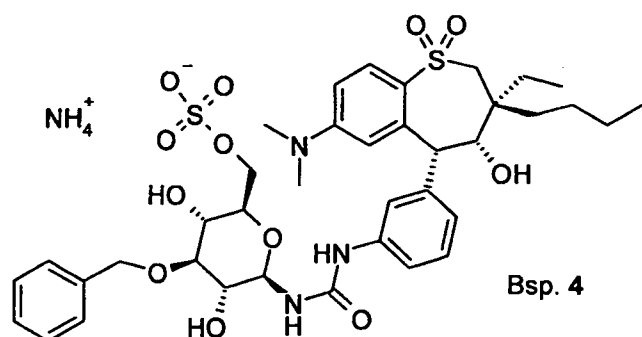
1.2 g (2.55 mmol) Azid **8** werden in 30 ml Methylenchlorid und 1 ml Triethylamin gelöst. Nach Zugabe von 35 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle wird 1 Stunde bei 4 bar Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird über wenig Kieselgel abgetrennt, das Kieselgel mit Ethylacetat nachgewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird mit Flaschchromatographie (n-Heptan/Ethylacetat) gereinigt und man erhält 1.07 g (95 % Ausbeute) Glukose-1-amin-derivat **8** als farbloses Öl. DC (Ethylacetat). $R_f = 0.2$. $C_{24}H_{29}NO_7$ (443.50). MS $(M+H)^+ = 444.32$.

Beispiel 3

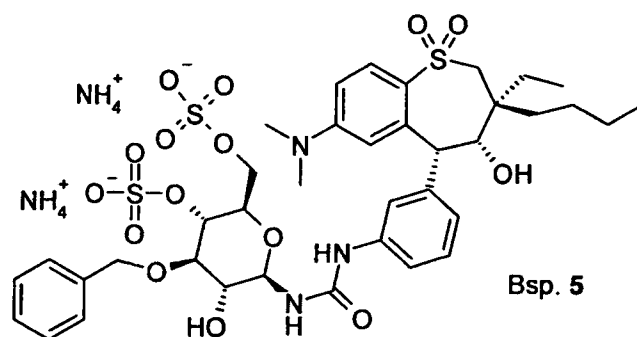


Beispiel 3 wird ausgehend von Amine **9** und dem Anilin **4** (US 5.994.391) mit Triphosgen analog der Synthese von Beispiel 1 hergestellt und man erhält mit 80 % Ausbeute Bsp 3 als farbloser Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 100/7/1). $R_f = 0.5$. $C_{45}H_{57}N_3O_9S$ (816.03). MS $(M + H)^+ = 816.48$.

Beispiel 4 und 5



Bsp. 4



Bsp. 5

5

50.0 g (68.9 mmol) Beispiel 1 wird in 500 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 17 g Pyridin-schwefeltrioxid-komplex 30 Minuten bei 60 ° C gerührt. Nach Zugabe von 400 ml Methanol wird am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird noch einmal mit 300 ml Methanol abgeraucht und dann mit Flashchromatographie gereinigt.

- 10 Ausbeute 38.4 g (68 %) Bsp. 4 als Ammoniumsalz. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/5/1). $R_f = 0.4$. $C_{38}H_{51}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (823.00). MS $(M + H)^+ = 804.21$.

Als Nebenprodukt erhält man 4.0 g (7 %) Disulfat Beispiel 5 als doppeltes Ammoniumsalz. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/5/1). $R_f = 0.1$.

- 15 $C_{38}H_{51}N_3O_{15}S_3 \times 2NH_3$ (920.09). MS $(M + H)^+ = 886.45$.

Dieses Disulfat kann man auch als Hauptprodukt erhalten, wenn man die doppelte Menge an Schwefeltrioxid-komplex verwendet.

Weitere hergestellte Salze von Beispiel 4.

20

Herstellung des Kaliumsalzes

8.3 g Bsp. 4 (Ammoniumsalz) gelöst in 150 ml Methanol werden zusammen mit 200 g kaliumbeladenem Amberlit IR 120 eine Stunde bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Ionenaustauscherharz wird dann abgetrennt und 2 mal mit Methanol gewaschen.

- 25 Das Lösungsmittel wird eingedunstet und man erhält 9 g Rohprodukt. Dies wird in 40 ml Methanol gelöst und mit 150 ml Ethanol verdünnt. Über Nacht bei Raumtemperatur kristallisiert 4.5 g Kaliumsalz Bsp. 4 mit einem Schmelzpunkt von 220°C (unter

Zersetzung). Durch langsames Kristallwachstum aus einer Lösung von 2.5 g Kaliumsalz Bsp. 4 in 50 ml Methanol und 100 ml Ethanol (über 2 Tage) erhält man Einkristalle mit Hilfe dieser, die Struktur und Stereochemie von Bsp. 4 durch eine Einkristallröntgenstruktur bestätigt werden konnte.

5

Herstellung des Zinksalzes

1,1 g Bsp. 4 (Ammoniumsalz) werden in 11 ml Wasser gelöst (gelbliche klare Lösung) und mit einer Lösung von 120 mg Zinkchlorid in 13 ml Wasser versetzt. Der spontan ausgefallene Niederschlag wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann abgesaugt. Man erhält kristallines Zinksalz (977 mg 88 %) Bsp. 4.

10

Herstellung des Kalziumsalzes

Analog der Herstellung des Zinksalzes erhält man nach Zugabe einer Lösung von 85 mg Kalziumchlorid in 13 ml Wasser einen voluminösen Niederschlag des Kalziumsalzes, welches schlecht absaugbar und hydroskopisch ist (937 mg, 85 %).

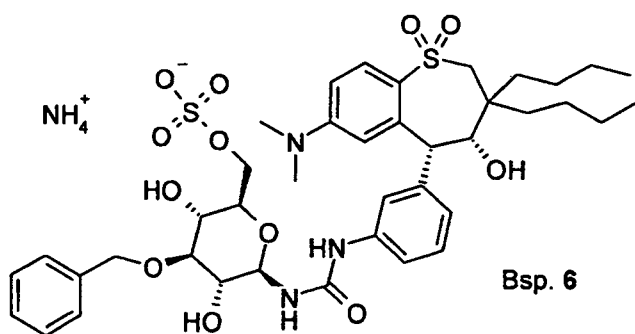
15

Herstellung des Magnesiumsalzes

Analog der Herstellung des Zinksalzes erhält man nach Zugabe einer Lösung von 72 mg Magnesiumchlorid in 11 ml Wasser einen farblosen Niederschlag des Magnesiumsalzes, welches hydroskopisch ist (977 mg, 89 %).

20

Beispiel 6



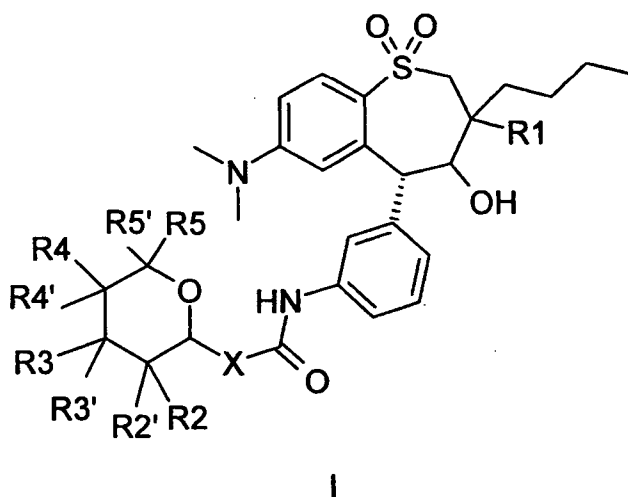
25

Beispiel 6 wird ausgehend von 105 mg Beispiel 2 analog der beschriebenen Synthese für Beispiel 4 hergestellt und man erhält 67 mg (65 %) Ammoniumsalz Beispiel 6. DC

(Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/5/1). $R_f = 0.45$. $C_{40}H_{55}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (851.06). MS $(M + H)^+ = 834.43$.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

X O, NH, CH₂ oder eine Bindung;R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkyl-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

wobei immer mindestens einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei

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

5 R₆ H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

X O, NH, CH₂ oder eine Bindung;

20 R₁ (C₁-C₆)-Alkyl;

R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

25

Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

30

wobei immer mindestens einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' die
Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei
der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,
CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-
5 Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

10

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

15 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

20

X NH;

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

25 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-
OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)_p-R6, COOH,
COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-
C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den
Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein
30 können;

Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -
(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert

sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

- 5 wobei immer mindestens einer der Reste R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

15 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

20

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

25 X NH;

R₁ (C₁-C₆)-Alkyl;

R₂, OH;

30

R₂' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -Alkylen- $S(O)_p-R_6$, $COOH$, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$, $CONH(C_1-C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei in den Alkylresten
 5 ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; Phenyl, $-(CH_2)$ -Phenyl, $-(CH_2)_n$ -Phenyl, O-Phenyl, $O-(CH_2)_m$ -Phenyl, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$,
 10 $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die

Bedeutung $-O-(CH_2)_m$ -Phenyl oder $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

R6 H, OH, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$;

20 n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

X NH;

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R5, R5' unabhängig voneinander H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

wobei immer mindestens einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei

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

5 R₆ H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

15 6. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

X NH;

20 R₁ (C₁-C₆)-Alkyl;

R₂, OH;

R₂' H;

25

R₃, R₃', R₄, R₄' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

30 Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -

(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

5

R5, R5' unabhängig voneinander H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10

15

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die

Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

25

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

30

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

7. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

X NH;

5

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, OH;

10 R2' H;

R3, R3', R4, R4' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

15

Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

20

R5, R5' unabhängig voneinander H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können; Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

25

30

wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die

Bedeutung $-O-(CH_2)_m$ -Phenyl oder $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -Phenyl besitzt,

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

OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-
 5 Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

und wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung

S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6 oder (C₁-C₆)-Alkylen-O-
 S(O)_p-R6 besitzt;

10 R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

15

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

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

X NH₂;

25 R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-$
 OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6,
 (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂,
 30 CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl,
 (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere,
 oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

5 Phenyl, $-(CH_2)$ -Phenyl, $-(CH_2)_n$ -Phenyl, O-Phenyl, $O-(CH_2)_m$ -Phenyl, $-(CH_2)$ - $O-(CH_2)_m$ -Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

10 wobei immer mindestens einer der Reste R_2 , R_2' , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' die Bedeutung $S(O)_p-R_6$, $O-S(O)_p-R_6$, (C_1-C_6) -Alkylen- $S(O)_p-R_6$ oder (C_1-C_6) -Alkylen- $O-S(O)_p-R_6$ besitzt und ein anderer $-O-(CH_2)_m$ -Phenyl oder $-(CH_2)$ - $O-(CH_2)_m$ -Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

15 R_6 H, OH, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)-Alkyl)_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

20

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

25 9. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

X NH ;

30 R_1 (C_1-C_6) -Alkyl;

R_2 , OH;

R2' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 ,
 5 NO_2 , N_3 , CN , $S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -Alkylen- $S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -
 Alkylen- $O-S(O)_p-R6$, $COOH$, $COO(C_1-C_6)Alkyl$, $CONH_2$, $CONH(C_1-$
 $C_6)Alkyl$, $CON[(C_1-C_6)Alkyl]_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -
 Alkinyl, $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle
 Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

10 Phenyl, $-(CH_2)$ -Phenyl, $-(CH_2)_n$ -Phenyl, O -Phenyl, $O-(CH_2)_m$ -Phenyl, $-$
 $(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert
 sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN , OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $(C_1-$
 $C_6)$ -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$,
 $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

15 wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung
 $(S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, (C_1-C_6) -Alkylen- $S(O)_p-R6$ oder (C_1-C_6) -Alkylen-
 $O-S(O)_p-R6$ besitzt und ein anderer die Bedeutung $-O-(CH_2)_m$ -Phenyl
 oder $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach
 20 substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN , OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -
 Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl) $_2$, SO_2-CH_3 ,
 $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

25 R6 H, OH, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl) $_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

30 p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

- 5 X NH;
- R1 (C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R2, OH;
- R2' H;
- R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15 Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 20
- 25 wobei immer mindestens einer der Reste R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6 besitzt und ein anderer die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 30
- R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

5

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10

11. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 5 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

X NH;

15

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, OH;

20

R2' H;

R5' (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)₂-R6;

25

R3, R3', R4, R4', R5, unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-O-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

30

Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-

C_6 -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl) $_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$,
 $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

wobei immer mindestens einer der Reste R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' die

5 Bedeutung $-O-(CH_2)_m$ -Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach
substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-(C_1-C_6)$ -
Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl) $_2$, SO_2-CH_3 ,
 $COOH$, $COO-(C_1-C_6)$ -Alkyl, $CONH_2$;

10 R_6 H, OH, (C_1-C_6) -Alkyl, NH_2 , $NH(C_1-C_6)$ -Alkyl, $N((C_1-C_6)$ -Alkyl) $_2$;

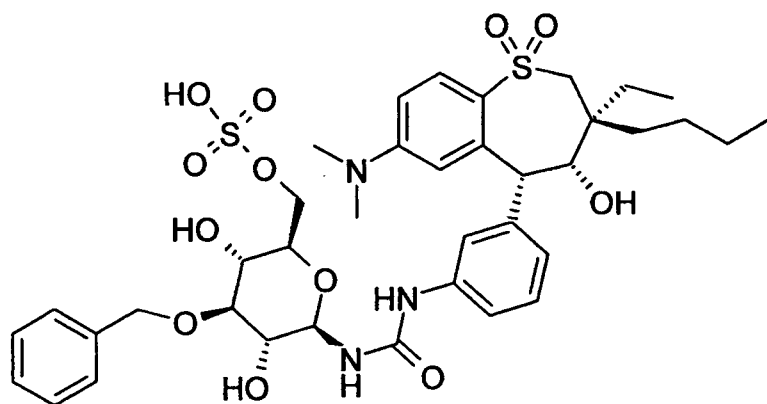
n 2, 3, 4, 5, 6;

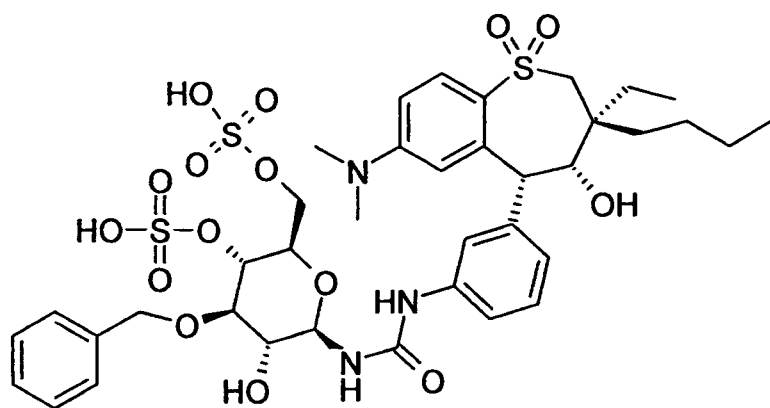
m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

15

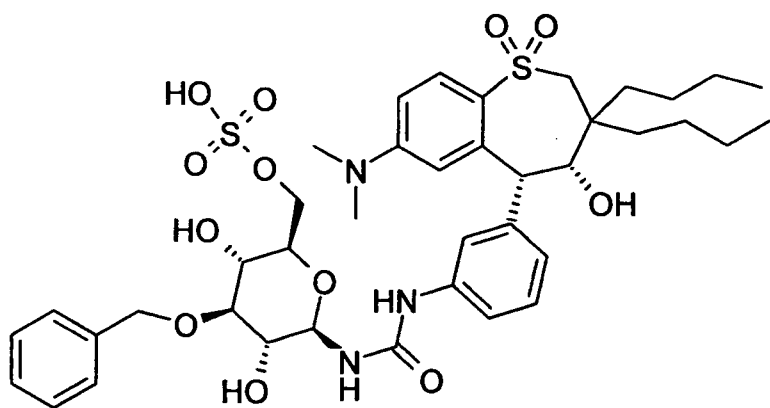
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

12. Verbindungen der Formel



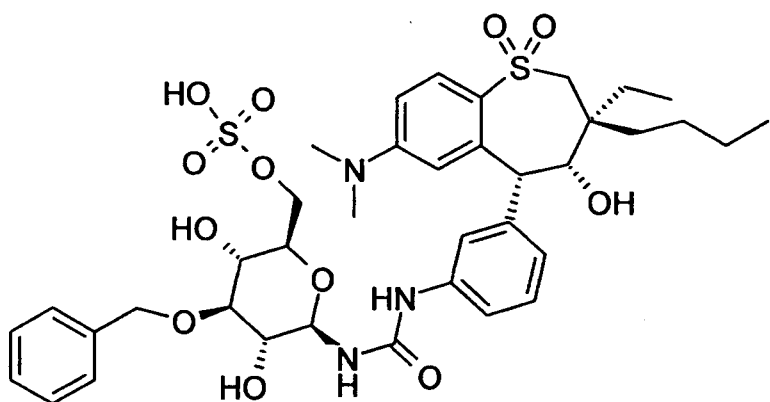


oder

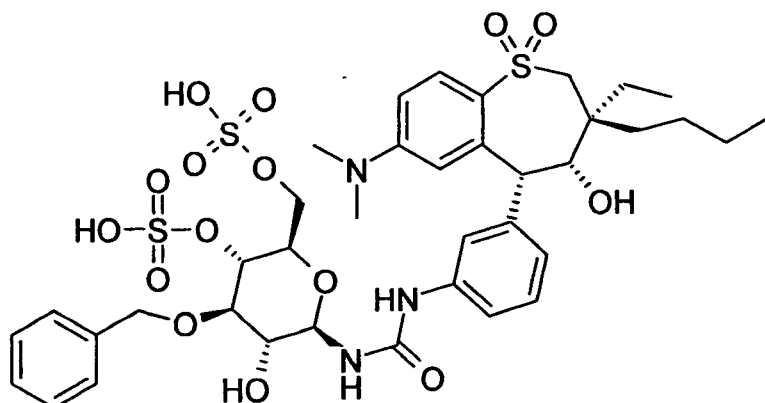


sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5 13. Verbindungen der Formel



oder



sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5

14. Verbindungen gemäß Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Salz ein Ammoniumsalz ist.

10

15. Verbindungen gemäß Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Salz ein Alkali- oder Erdalkalisalz ist.

16. Verbindungen gemäß Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Salz ein Kaliumsalz ist.

15

17. Verbindungen gemäß Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutisch verträgliche Salz ein Zinksalz ist.

20

18. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, zur Anwendung als Arzneimittel.

19. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17.

25

20. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

21. Arzneimittel, gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

5

22. Arzneimittel, gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, PPAR delta

10 Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, MTP-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase

Inhibitoren, Squalen Synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) Antagonisten, HM74A Rezeptor Agonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulfonylharnstoffe, Biguanide,

15 Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, Aktivatoren der Glukokinase, Inhibitoren der Glukoneogenese, Inhibitoren der Fructose-1,6-biphosphatase, Modulatoren des Glukosetransporters-4, Inhibitoren der Glutamin-Fructose-6-Phosphat-

20 Amidotransferase, Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase-IV, Hemmstoffe der 11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-1, Inhibitoren der Protein-Tyrosin-Phosphatase-1B, Modulatoren des natrium-abhängigen Glukosetransporters 1 oder 2, Modulatoren des GPR40, Inhibitoren der hormon-sensitiven Lipase, Hemmstoffe der Acetyl-CoA Carboxylase, Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, Inhibitoren der

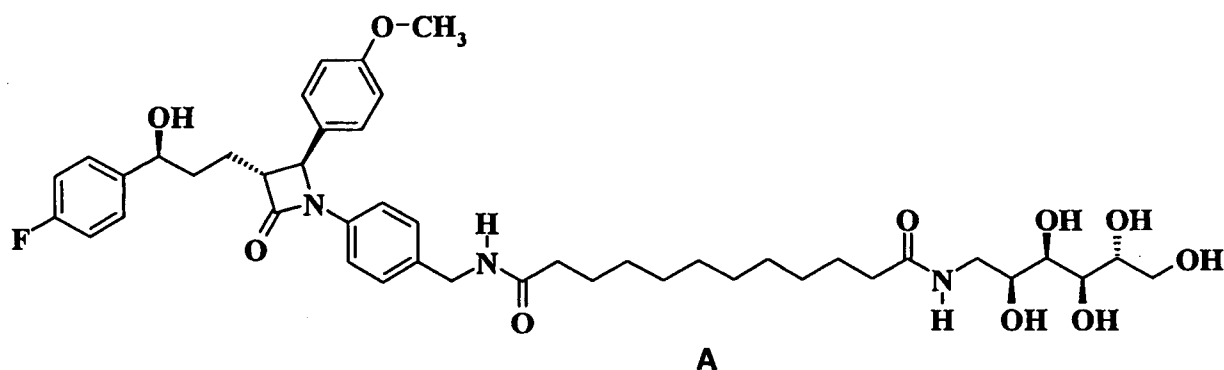
25 Glykogen Synthase Kinase-3 beta, Inhibitoren der Protein Kinase C beta, Endothelin-A-Rezeptor Antagonisten, Inhibitoren der I kappaB Kinase, Modulatoren des Glukocorticoidrezeptors, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, , CB1-Rezeptor Antagonisten ,MSH (Melanocyt-

30 stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon

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

23. Arzneimittel, gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere HMGCoA-Reduktase Inhibitoren aus der Gruppe Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin und Rosuvastatin enthält.

24. Arzneimittel, gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass es als weiteren Wirkstoff Ezetimibe oder eine Verbindung der Formel A



oder deren Salze oder Hydrate enthält.

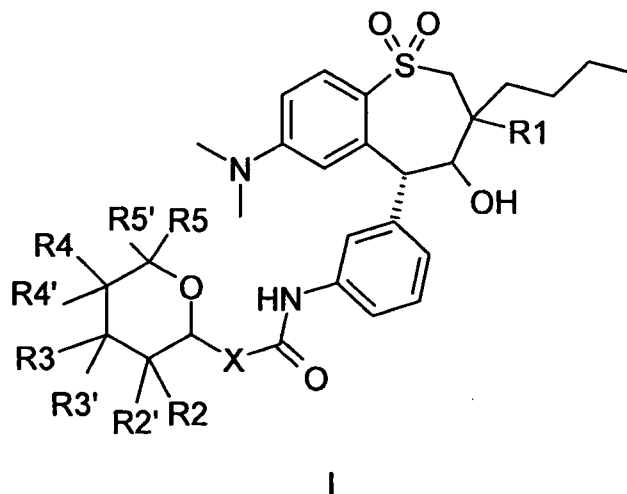
25. Arzneimittel, gemäß einem der Ansprüche 18, 19, 20, 21, 22, 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Hilfsstoff eine oder mehrere Metallsalze enthält.

26. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

27. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form

gebracht wird.

28. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von
- 5 Hyperlipidämie.
29. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.
- 10 30. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
- 15 31. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
- 20 32. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Diabetes.
33. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.
- 25 34. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schizophrenie.
35. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Alzheimer.
- 30 36. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- 5 X O, NH, CH₂ oder eine Bindung;
- R1 (C₁-C₆)-Alkyl;
- 10 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
- 15 Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
- 20 wobei immer mindestens einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R6 H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

5 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

10

37. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

X NH;

15

R1 (C₁-C₆)-Alkyl;

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, (C₁-C₆)-Alkylen-S(O)_p-R6, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)Alkyl, CON[(C₁-C₆)Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;

20

Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

25

30 wobei immer mindestens einer der Reste R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' die Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH,

CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

R₆ H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

5

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

10 p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

38. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 36 oder 37, dadurch
15 gekennzeichnet, dass darin bedeuten

X NH;

R₁ (C₁-C₆)-Alkyl;

20

R₂, OH;

R₂' H;

25 R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' unabhängig voneinander H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)_p-R₆, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₆)-Alkyl, CON[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, wobei in den Alkylresten ein, mehrere, oder alle Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können;
30 Phenyl, -(CH₂)-Phenyl, -(CH₂)_n-Phenyl, O-Phenyl, O-(CH₂)_m-Phenyl, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-

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

wobei immer mindestens einer der Reste R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} die

5 Bedeutung -O-(CH₂)_m-Phenyl oder -(CH₂)-O-(CH₂)_m-Phenyl besitzt, wobei der Phenylring ein bis 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

10 R₆ H, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

15

p 0, 1, 2;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

20 39. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 36 bis 38, zur Anwendung als Arzneimittel.

40. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 36 bis 38.

25

41. Arzneimittel enthaltend Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 36 bis 38 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/009393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H5/06 A61K31/7028

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)

A61K C07H

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.
X	US 2004/087648 A1 (FRICK WENDELIN [DE] ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06) paragraphs [0005] - [0033], [0047] - [0053]; claim 1	1-41
X	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6 March 2003 (2003-03-06) page 1 - page 4 page 6, line 3 - line 6	1-41
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) cited in the application the whole document	1-41

☐ 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

27 Februar 2008

Date of mailing of the international search report

07/03/2008

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

Nikolai, Joachim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2007/009393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004087648	A1	06-05-2004	NONE
WO 03018024	A	06-03-2003	BR 0212031 A 03-08-2004
		CA 2457976 A1	06-03-2003
		CN 1655792 A	17-08-2005
		EP 1425018 A1	09-06-2004
		HR 20040171 A2	31-10-2004
		HU 0401318 A2	28-10-2004
		JP 2005501861 T	20-01-2005
		MA 26317 A1	01-10-2004
		MX PA04001328 A	05-05-2004
		NO 20040702 A	19-05-2004
		NZ 531293 A	26-08-2005
		OA 12654 A	15-06-2006
		PL 366851 A1	07-02-2005
		RU 2297222 C2	20-04-2007
		US 2003158119 A1	21-08-2003
		UY 27419 A1	30-04-2003
		YU 11104 A	15-12-2006
US 5994391	A	30-11-1999	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009393

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. C07H5/06 A61K31/7028

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K C07H

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

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

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2004/087648 A1 (FRICK WENDELIN [DE] ET AL) 6. Mai 2004 (2004-05-06) Absätze [0005] - [0033], [0047] - [0053]; Anspruch 1	1-41
X	WO 03/018024 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 6. März 2003 (2003-03-06) Seite 1 - Seite 4 Seite 6, Zeile 3 - Zeile 6	1-41
A	US 5 994 391 A (LEE LEN F [US] ET AL) 30. November 1999 (1999-11-30) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-41

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

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Februar 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07/03/2008

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

Nikolai, Joachim

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2007/009393

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004087648 A1	06-05-2004	KEINE	
WO 03018024 A	06-03-2003	BR 0212031 A	03-08-2004
		CA 2457976 A1	06-03-2003
		CN 1655792 A	17-08-2005
		EP 1425018 A1	09-06-2004
		HR 20040171 A2	31-10-2004
		HU 0401318 A2	28-10-2004
		JP 2005501861 T	20-01-2005
		MA 26317 A1	01-10-2004
		MX PA04001328 A	05-05-2004
		NO 20040702 A	19-05-2004
		NZ 531293 A	26-08-2005
		OA 12654 A	15-06-2006
		PL 366851 A1	07-02-2005
		RU 2297222 C2	20-04-2007
		US 2003158119 A1	21-08-2003
		UY 27419 A1	30-04-2003
		YU 11104 A	15-12-2006
US 5994391 A	30-11-1999	KEINE	

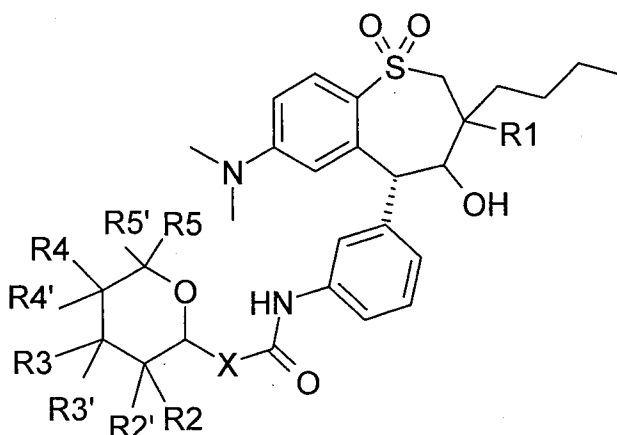
Nuevos derivados de 1,4-benzotiepina-1,1-dióxido sustituidos con radicales bencilo, método para su preparación, productos farmacéuticos que comprenden estos compuestos y su uso

5 La invención se refiere a derivados de 1,4-benzotiepina-1,1-dióxido sustituidos con radicales bencilo y a sus sales fisiológicamente toleradas.

Los derivados de 1,4-benzotiepina-1,1-dióxido de estructura similar se han descrito previamente (US 5,994,391).

10 La invención se basó en el objeto de proveer otros compuestos que exhiban un efecto hipolipidémico.

Por consiguiente, la invención se refiere al compuesto de fórmula I



15

donde los significados son

X O, NH, CH₂ o un enlace;

R₁ alquilo (C₁-C₆);

20 R₂, R_{2'}, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'}, independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden reemplazarse con flúor;

25 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆),

5 (C₁-C₆), NH₂;

R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en la que los significados son

X NH;

R1 alquilo (C₁-C₆);

15 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden reemplazarse con flúor;

20 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

25 donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6 o alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6 y otro tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

30 R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula I donde los significados

X NH;

R1 alquilo (C₁-C₆);

R2, OH;

R2' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' independientemente uno del otro H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH,
 5 CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden reemplazarse con flúor; fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde
 10 el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

donde siempre por lo menos uno de los radicales R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de (S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6 o alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6 y otro tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el
 15 anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;

20 n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da particular preferencia, además, a compuestos de la fórmula I donde los
 25 significados son

X NH;

R1 alquilo (C₁-C₆);

R2, OH;

R2' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' independientemente uno del otro H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH,
 30 CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden reemplazarse con flúor;
 35 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,

O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO\text{-alquilo } (C_1-C_6)$, $CONH_2$;

donde siempre por lo menos uno de los radicales R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' tiene el significado de alquilen (C_1-C_6)-O-S(O)_p-R₆ y otro tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo,

5 donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO\text{-alquilo } (C_1-C_6)$, $CONH_2$;

R_6 H, OH, alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

10 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se da particular preferencia, además, a compuestos de la fórmula I donde los significados son

15 X NH ;

R_1 alquilo (C_1-C_6);

R_2 , OH;

R_2' H;

R_5' alquilen (C_1-C_6)-O-S(O)₂-R₆;

20 R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C_1-C_6)-S(O)_p-R₆, alquilen (C_1-C_6)-O-S(O)_p-R₆, $COOH$, $COO\text{-alquilo } (C_1-C_6)$, $CONH_2$, $CONH\text{-alquilo } (C_1-C_6)$, $CON[\text{alquilo } (C_1-C_6)]_2$, alquilo (C_1-C_6), alqueno (C_2-C_6), alquino (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden reemplazarse con flúor;

25 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO\text{-alquilo } (C_1-C_6)$, $CONH_2$;

donde siempre por lo menos uno de los radicales R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' tiene el

30 significado de -O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO\text{-alquilo } (C_1-C_6)$, $CONH_2$;

R_6 H, OH, alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

35 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren también los compuestos de la fórmula I, donde uno, dos o tres de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tienen el significado OH.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical X es igual a O.

- 5 Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical X es igual a NH.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical X es igual a CH₂.

- 10 Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical R1 es igual a butilo.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical R1 es igual a etilo.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical R2 es igual a OH.

- 15 Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical de por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5 o R5' es igual a -O-bencilo.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical R3 es igual a O-bencilo.

- 20 Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical R4 es igual a OH u OSO₂OH.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que el radical R4 es igual a OH.

- 25 Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5 o R5' es igual a CH₂OSO₂OH.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que por lo menos uno de los radicales R5 o R5' es igual a CH₂OH o CH₂Obencilo.

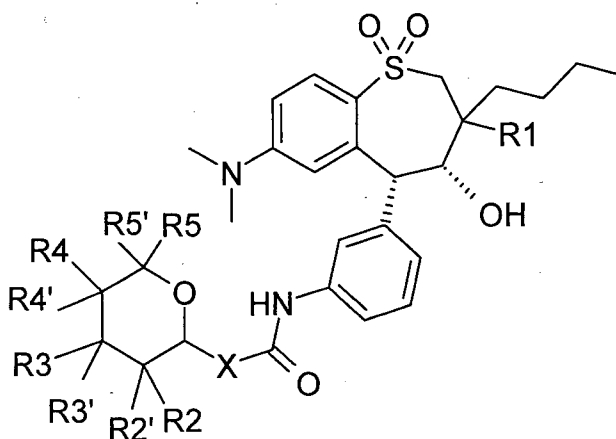
- 30 Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que por lo menos uno de los radicales R5 o R5' es igual a CH₂OSO₂OH.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que R5 es igual a CH₂OSO₂OH.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que R5 es igual a CH₂OSO₂OH y R5' es igual a H.

- 35 Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que R1 es igual a etilo y R5 es igual a CH₂OSO₂OH.

Los compuestos de la fórmula I que se prefieren en una realización son aquellos en los que la estructura de la fórmula I está presente de la siguiente manera:



- 5 Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de la fórmula I, pueden todos, independientemente unos de otros, tener el significado expuesto y ser idénticos o diferentes.

- Los radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileo, alquenileno y alquinileno en los radicales R1, R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' y R6 pueden ser de cadena recta o
10 ramificada.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I en la forma de sus tautómeros, racematos, mezclas racémicas, mezclas estereoisómeras, estereoisómeros puros, mezclas diastereoisómeras, diastereoisómeros puros. Las mezclas se separan, por ejemplo, por medios cromatográficos.

- 15 Debido a que su solubilidad en agua es mayor que la de los compuestos iniciales o básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención adecuadas son sales de ácidos inorgánicos tales como los
20 ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico. Sales básicas adecuadas farmacéuticamente aceptables son las sales de amonio, las sales de metales
25 alcalinos (como las sales de sodio y de potasio), las sales de metales alcalinotérreos (como las sales de magnesio y de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

Las sales con un anión farmacéuticamente inaceptable, tal como, por ejemplo, el

trifluoroacetato, pertenecen igualmente al marco de esta invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para ser empleadas en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

5 Los compuestos de la invención pueden existir también en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, como formas polimorfas cristalinas y amorfas. Todas las formas polimórficas de los compuestos de acuerdo con la invención están dentro del marco de la invención y son un aspecto adicional de la misma.

Todas las referencias a "el (los) compuesto(s) de fórmula I" se denominan en lo sucesivo como compuesto(s) de la fórmula (I) según se describe en la presente memoria, y
10 sus sales y solvatos según se describe en la presente memoria.

Un radical alquilo significa una cadena hidrocarbonada recta o ramificada que tiene hasta ocho carbonos, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, hexilo, heptilo, octilo. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos una o más veces según se describió anteriormente.

15 El(los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden ser administrados también en combinación con ingredientes activos adicionales.

La cantidad de un compuesto de fórmula I necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto específico elegido, del empleo pretendido, del modo de administración y del estado clínico del
20 paciente. Generalmente, la dosis diaria está en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 3--10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se puede administrar adecuadamente como una perfusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones adecuadas para perfusión para estos
25 propósitos, pueden comprender, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis individuales pueden comprender, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. De esta manera, las ampollas para inyecciones pueden comprender, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones en dosis individuales que se pueden administrar por vía oral como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos, pueden
30 comprender, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Para la terapia de los estados antes mencionados, los compuestos de la fórmula I se pueden usar como el compuesto propiamente dicho, pero preferiblemente están en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y
35 no ser dañino para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis única, por

ejemplo, en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Del mismo modo, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los ingredientes con vehículos y/o excipientes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque la vía de administración más adecuada depende en cada caso individual de la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de fórmula I usado en cada caso. Las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación lenta también están comprendidas dentro del marco de la invención. Se prefieren las formulaciones resistentes a ácidos y jugo gástrico. Los revestimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden tener la forma de unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, obleas, comprimidos o comprimidos para chupar, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto de fórmula I; en forma de polvos o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de una emulsión aceite en agua o agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que el ingrediente activo y el soporte (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto. En general, las composiciones se producen por mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o de gránulos del compuesto, según sea adecuado con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden producir por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, en forma de polvo o gránulos, cuando sea adecuado, mezclado con un agente aglutinante, deslizante, diluyente inerte y/o uno (o más) agente(s) tensioactivo(s)/dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de fórmula I con un aromatizante, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o

5 sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la fórmula I, que preferiblemente son isotónicas con la sangre del receptor al que van dirigidas. Estas preparaciones preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque

10 la administración también puede tener lugar por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar, preferiblemente, mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de la invención generalmente contienen de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

15 Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal están, preferiblemente, en forma de supositorios de una sola dosis. Éstas se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I con uno o más vehículos sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están

20 preferiblemente en forma de una pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Los vehículos que se pueden usar son vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo, de 0,5 a 2%.

25 También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usos transdérmicos pueden estar en forma de parches individuales, los cuales son adecuados para un contacto íntimo durante un largo tiempo con la epidermis del paciente. Parches de este tipo contienen adecuadamente el ingrediente activo en una solución acuosa, la cual está tamponada en caso apropiado,

30 disuelta y/o dispersada en un adhesivo o dispersada en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

35 Ingredientes activos adicionales adecuados para productos de combinación son: todos los antidiabéticos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes

reductores de peso/supresores del apetito mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 1; todos los agentes reductores de lípidos mencionados en la Rote Liste 2006, capítulo 58. Se pueden combinar con el compuesto de la invención de la fórmula I, en particular para una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación del ingrediente activo se puede producir por administración separada de los ingredientes activos al paciente, o en forma de productos de combinación, en los que en una preparación farmacéutica hay una pluralidad de ingredientes activos. La mayoría de los ingredientes activos listados más abajo se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.

- 10 Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964 o Levemir® (insulina detemir) o aquellos descritos en el documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de acción rápida (véase US 6,221,633), insulinas inhalables tales como, por ejemplo, Exubera® o insulinas orales tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) u Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, exenatida, liraglutida o aquellos que se han descrito en los documentos WO98/08871, WO2005027978, WO2006037811 o WO2006037810 de Novo Nordisk A/S, en el documento WO01/04156 de Zealand o en el documento WO00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals) e ingredientes activos hipoglucémicos oralmente eficaces.

- 20 Los ingredientes activos hipoglucémicos oralmente eficaces incluyen preferiblemente
- sulfonilureas,
 - biguanidinas,
 - 25 meglitinidas,
 - oxadiazolidindionas,
 - tiazolidinadionas,
 - inhibidores de glucosidasa,
 - inhibidores de la glucógeno fosforilasa,
 - 30 antagonistas de glucagón,
 - activadores de glucocinasa,
 - inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa,
 - moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4),
 - inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
 - 35 agonistas de GLP-1, abridores del canal de potasio tales como, por ejemplo, aquellos que se han descrito en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, o

- aquellos que se han descrito en el documento WO2006045799 (Solvay),
inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV),
sensibilizadores de insulina,
inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o
5 glucogenólisis,
moduladores de la absorción de glucosa, el transporte de glucosa y la reabsorción de
glucosa,
inhibidores de 11 β -HSD1,
inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B),
10 moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2),
compuestos que alteran el metabolismo de lípidos, como ingredientes activos
antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos,
compuestos que reducen la ingesta de alimentos,
compuestos que aumentan la termogénesis,
15 moduladores de PPAR y RXR, e
ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las
células beta.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en
combinación con un inhibidor de HMGCoA reductasa, como simvastatina, fluvastatina,
20 pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-659699.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en
combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol como, por ejemplo, ezetimiba,
tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbil fosfato; Forbes Medi-
Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497,
25 WO2005021495) o con los compuestos descritos en WO2002066464 (Kotobuki
Pharmaceutical Co. Ltd.), o WO2005044256 o WO2005062824 (Merck & Co.) o
WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB), y WO2006017257 (Phenomix) o
WO2005033100 (Lipideon Biotechnology AG).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
30 combinación con Vytorin™, una combinación fija de ezetimiba con simvastatina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
combinación con una combinación fija de ezetimiba con fenofibrato.

En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
combinación con una combinación fija de fenofibrato con rosuvastatina.

35 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en
combinación con ISIS-301012, un oligonucleótido antisentido que es capaz de regular el

gen de apolipoproteína B.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR gamma, como por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (rivoglitazona).

5 En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Competact™, una combinación fija de hidrocloreuro de pioglitazona con hidrocloreuro de metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con duetact™, una combinación fija de hidrocloreuro de pioglitazona con
10 glimeprida.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con Avandamet®, una combinación fija de maleato de rosiglitazona con hidrocloreuro de metformina.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111,
15 LY-674, KRP-101, DRF-10945.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa/gamma mixto tal como, por ejemplo, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o como se
20 describe en los documentos PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 o en J.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR delta tal como, por ejemplo, GW-501516.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto
25 con metaglidaseen o con MBX-2044 u otros agonistas/antagonistas parciales de PPAR gamma.

En otra realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un activador de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) como, por ejemplo, A-769662 o aquellos compuestos descritos en el documento US 20050038068.

30 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de MTP, por ejemplo implitapida, BMS-201038, R-103757 o aquellos descritos en los documentos WO2005085226, WO2005121091,
35 WO2006010423.

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en

combinación con un inhibidor de CETP, por ejemplo torcetrapib o JTT-705, o aquellos descritos en los documentos WO2006002342, WO2006010422, WO2006012093.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de absorción de ácido biliar (véanse, por ejemplo, los documentos US 6,245,744, US 6,221,897 o WO00/61568), tal como, por ejemplo, HMR 1741 o aquellos descritos en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un adsorbente polimérico del ácido biliar tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6.342.512), tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586 o aquellos descritos en la patente WO2005097738.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3); ésteres etílicos altamente concentrados de ácido eicosapentaenoico y de ácido docosahexaenoico).

En una realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como, por ejemplo, avasimiba o SMP-797.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno o selenio.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina tal como, por ejemplo, vitamina B6 o vitamina B12.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de la lipoproteína lipasa, tal como, por ejemplo, ibrolipim (NO-1886).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ATP citrato liasa tal como, por ejemplo, SB-204990.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494 o como se describe en el documento WO2005077907.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) tal como, por ejemplo, gemcabeno (CI-1027).

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en

combinación con un agonista de GPR109A (agonista del receptor HM74A) como, por ejemplo, ácido nicotínico o niacina de liberación extendida junto con MK-0524A o aquellos compuestos descritos en los documentos WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242.

- 5 En otra realización de la invención, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un agonista de GPR116, según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2006067531, WO2006067532.

En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo, orlistat o cetilistat (ATL-962).

- 10 En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra junto con insulina.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea, tal como por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

- 15 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sustancia que potencia la secreción de insulina como, por ejemplo, KCP-265 (WO2003097064).

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con agonistas del receptor insulínico dependiente de glucosa (GDIR), por ejemplo APD-668.

- 20 En una realización, los compuestos de fórmula I se administran en combinación con una biguanida, tal como, por ejemplo, metformina.

En otra realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con una meglitinida, por ejemplo repaglinida o nateglinida.

- 25 En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran junto con un tiazolidindiona, tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en el documento WO 97/41097 de la Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)-fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

- 30 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la α -glucosidasa, tal como por ejemplo, miglitol o acarbosa.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un ingrediente activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

- 35 En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo, en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina,

insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno fosforilasa, por ejemplo PSN-357 o FR-258900, o aquellos
5 descritos en los documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31, WO2005067932.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón, por ejemplo A-770077 o NNC-25-2504, o según se describe en los documentos WO2004100875, WO2005065680.

10 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de glucocinasa como, por ejemplo, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con
15 un inhibidor de gluconeogénesis, por ejemplo FR-225654.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBPasa), por ejemplo CS-917 (MB-06322) o MB-07803, o aquellos descritos en el documento WO2006023515.

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con
20 moduladores del transportador de glucosa 4 (GLUT4), por ejemplo KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), según se describe, por ejemplo, en el documento WO2004101528.

25 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) como, por ejemplo, vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), saxagliptin (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893 o como se describe en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO200450658,
30 WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, WO2006039325, WO2006058064, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 o DE 10 2005 012873.4.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Januvia™, una combinación fija de sitagliptin fosfato con hidrocloreuro de metformina.

35 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11β-HSD1) como, por ejemplo,

BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, 5 WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, 10 WO2006040329, WO2006066109.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP1B), como se describe, por ejemplo, en los documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, 15 PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 o DE 10 2004 060542.4.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2 (SGLT1, SGLT2), como, por ejemplo, KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 y SAR 7226 o como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2004007517, WO200452903, 20 WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597 o por A. L. Handlon en Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR40.

25 En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119b como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004041274.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de GPR119 según se describe, por ejemplo, en el documento 30 WO2005061489 (PSN-632408).

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL), como se describe, por ejemplo, en el documento WO2005073199.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con 35 inhibidores de acetil-CoA-carboxilasa (ACC) tales como, por ejemplo, los descritos en los documentos WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814,

WO2005108370, JP2006131559.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inhibidor de fosfoenolpiruvato-carboxicinas (PEPCK), tal como, por ejemplo, los descritos en el documento WO2004074288.

- 5 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK-3 beta), según se describe, por ejemplo, en los documentos US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075,
10 WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 o WO2004046117.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con un inhibidor de proteína-cinasa C beta (PKC beta), tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina A, tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).

- 15 En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con inhibidores de "I-kappaB cinasa" (inhibidores IKK), según se describe, por ejemplo, en los documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553, WO2005097129.

- En una realización, el compuesto de la fórmula I se administra combinado con moduladores del receptor de glucocorticoides, tales como los descritos, por ejemplo, en el
20 documento WO2005090336.

- En otra realización, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores de CART (véase "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);

- 25 antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A); antagonistas del receptor NPY-5 tales como L-152804, S-2367 o según se describe, por ejemplo, en el documento WO2006001318;

- péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo, CJC-1682
30 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano vía Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que se conjuga *in vivo* a la albúmina del suero) o aquellos descritos en el documento WO2005080424;

- antagonistas de CB1R (receptor de cannabinoides 1) (tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 o sus sales, o aquellos descritos,
35 por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO2001/64632, WO2001/64633, WO2001/64634, WO02/076949, WO2005080345, WO2005080328,

- WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, 5 WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, 10 WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443);
- agonistas de MC4 (p. ej. [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, 15 CHIR-785, PT-141 o aquellos descritos en los documentos WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, 20 WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 o WO2006021655-57;
- antagonistas del receptor de orexina (p. ej., hidrocloreto de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A) o aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos 25 WO200196302, WO200185693, WO2004085403, WO2005075458 o WO2006067224);
- agonistas del receptor de histamina H3 (p. ej. sal del ácido 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona oxálico (WO 00/63208) o aquellos descritos en los documentos WO200064884, WO2005082893);
- 30 antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585));
- antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina);
- agonistas de urocortina;
- agonistas del adrenorreceptor beta-3 como, por ejemplo, hidrocloreto de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilo)etilamino]etanol (WO 01/83451); 35 o Solabegron (GW-427353) o N-5984 (KRP-204) o aquellos descritos en el documento

- JP2006111553;
- agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos);
- antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de la melanina) (tales como, por ejemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o
- 5 los compuestos descritos en los documentos WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780, WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174);
- 10 agonistas de CCK-A (por ejemplo sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525) o SR-146131 (WO 0244150) o SSR-125180), o aquellos descritos en el documento WO2005116034;
- inhibidores de recaptación de serotonina (p. ej., dexfenfluramina);
- 15 compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p. ej. documento WO 00/71549);
- agonistas del receptor de 5-HT, p. ej. sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina-oxálico (documento WO 01/09111);
- agonistas del receptor de 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de lorcaserina (APD-356), BVT-933 o aquellos descritos en los documentos WO200077010,
- 20 WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 o WO2005082859);
- antagonistas del receptor de 5-HT₆ como aquellos descritos, por ejemplo, en el documento WO2005058858;
- agonistas del receptor de bombesina (agonistas BRS-3);
- antagonistas del receptor de galanina;
- 25 hormona del crecimiento (p. ej. hormona del crecimiento humana o AOD-9604);
- compuestos que liberan la hormona del crecimiento (terc-butil 6-benciloxi-1-(2-diisopropil-aminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato (WO 01/85695));
- antagonistas del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (antagonistas de grelina) tales como, por ejemplo, A-778193 o aquellos descritos en el documento
- 30 WO2005030734;
- agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0 462 884);
- moduladores de proteína 2 ó 3 desacoplante;
- agonistas de leptina (véase, por ejemplo Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to
- 35 the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);
- agonistas de DA (bromocriptina o doprexina);

inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento WO 00/40569);

inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT) tales como BAY-74-4113 o según se describe, por ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907,

5 WO2006004200, WO2006019020, WO2006064189;

inhibidores de ácido graso sintasa (FAS) tales como, por ejemplo, C75 o aquellos descritos en el documento WO2004005277;

oxintomodulina;

oleoil-estrón;

10 o agonistas de receptores de la hormona tiroidea tales como, por ejemplo: KB-2115 o aquellos descritos en los documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 o WO2005092316.

En una realización, el ingrediente activo adicional es tartrato de vareniclina, un agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínica alfa 4-beta 2.

15 En una realización, el ingrediente activo adicional es trodusquemina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un modulador de la enzima SIRT1, un miembro de la familia de la enzima sirtuina humana.

En una realización, el ingrediente activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier;

20 Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

En una realización, el ingrediente activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, el ingrediente activo adicional es sibutramina.

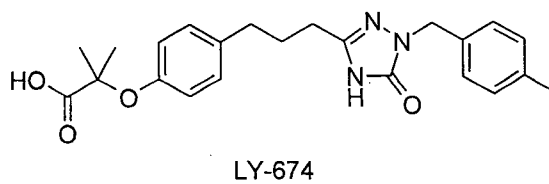
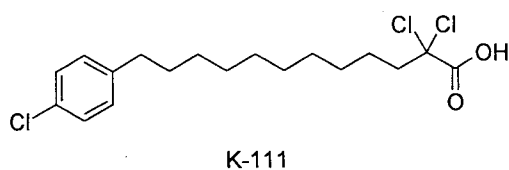
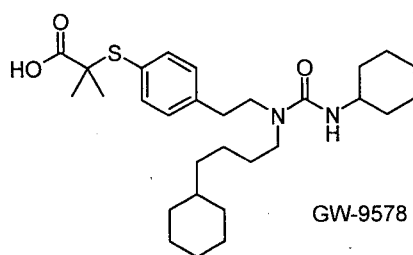
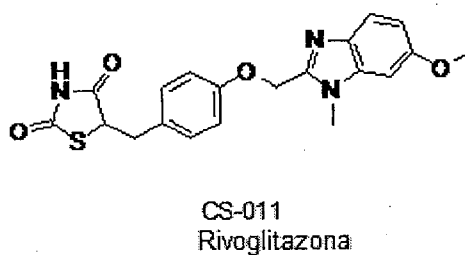
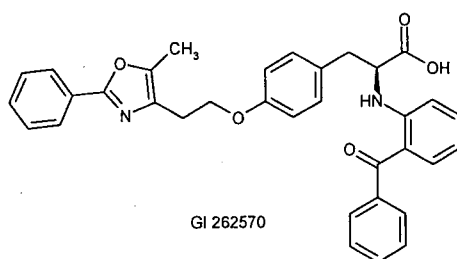
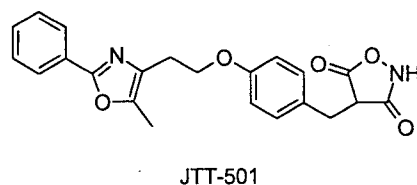
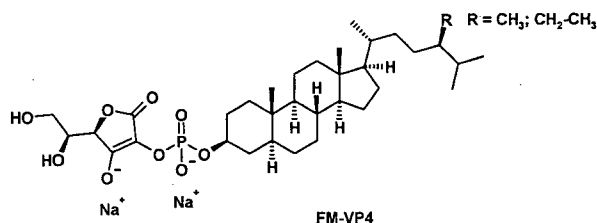
25 En una realización, el ingrediente activo adicional es mazindol o fentermina.

En una realización, el ingrediente activo adicional es un derivado de difenilazetidina, según se describe, por ejemplo, en los documentos US 6,992,067 o US 7,205,290.

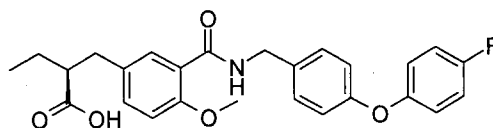
En una realización, el compuesto de fórmula I se administra en combinación con
30 agentes de carga, preferiblemente agentes de carga insolubles (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). La combinación con
35 Caromax® es posible en una preparación o por administración por separado de los compuestos la fórmula I y Caromax®. Caromax® puede, en este sentido, administrarse

también en la forma de productos alimenticios tales como, por ejemplo, productos de panadería o barras de granola.

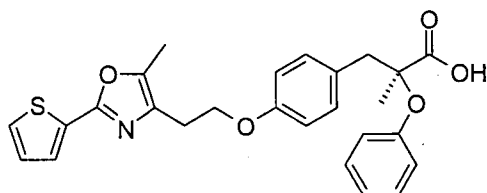
Se ha de entender que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos de la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y
5 opcionalmente una o más de otras sustancias farmacológicamente activas se considerarán dentro de la protección conferida por la presente invención.



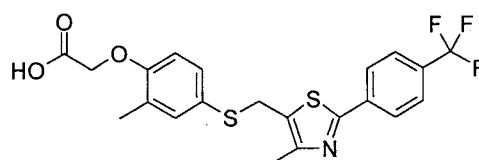
22



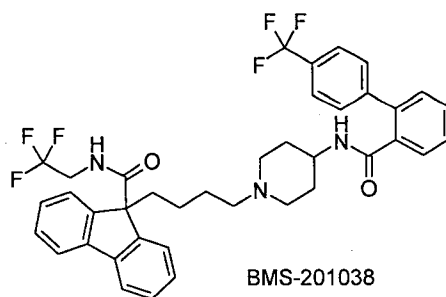
KRP-101



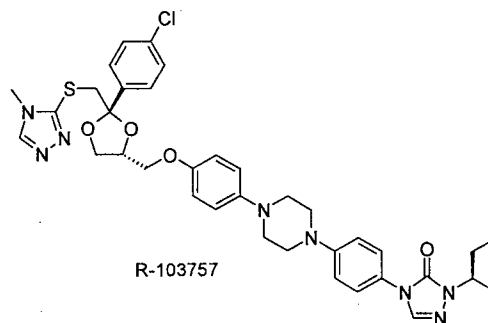
LY-510929



GW-501516

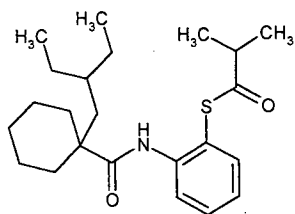


BMS-201038

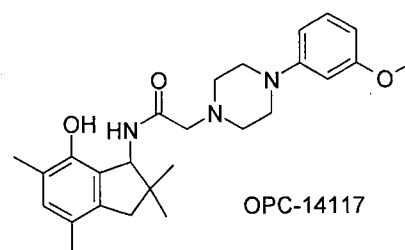


R-103757

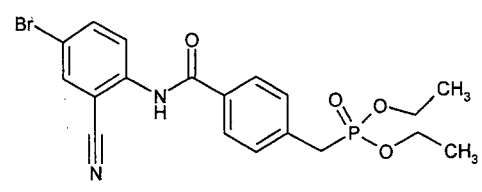
5



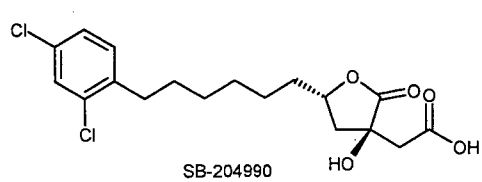
JTT-705



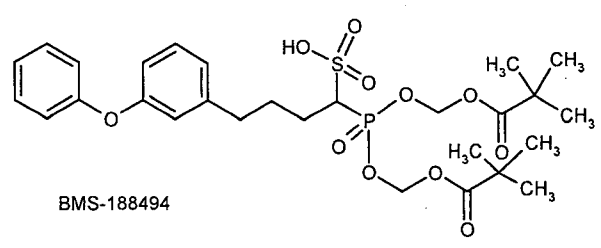
OPC-14117



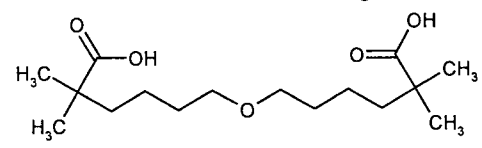
NO-1886



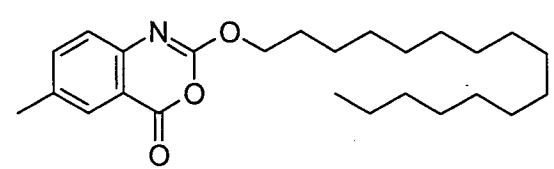
SB-204990



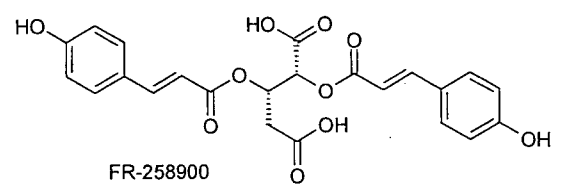
BMS-188494



CI-1027

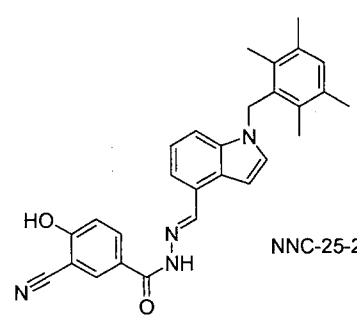


ATL-962

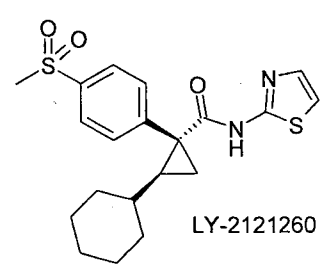


FR-258900

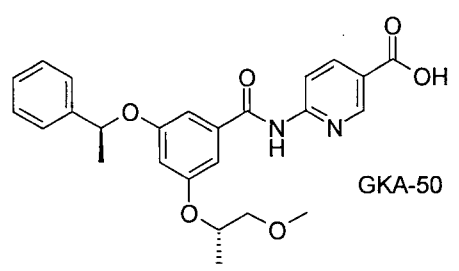
5



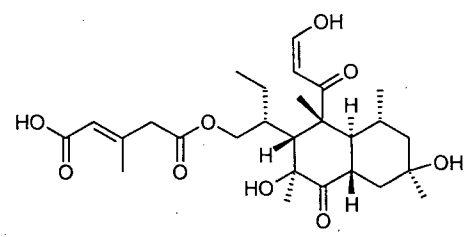
NNC-25-2504



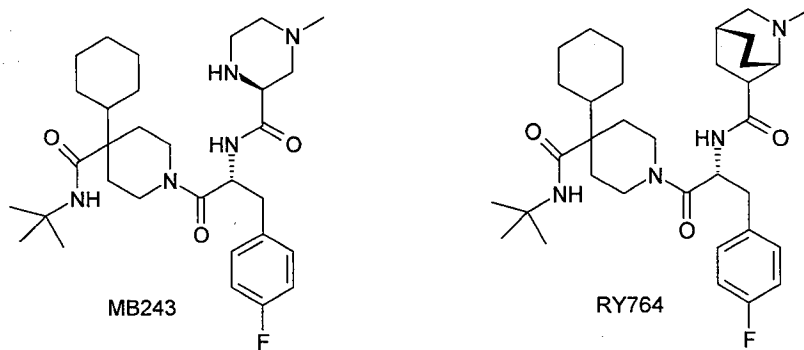
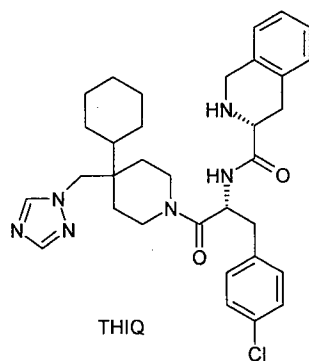
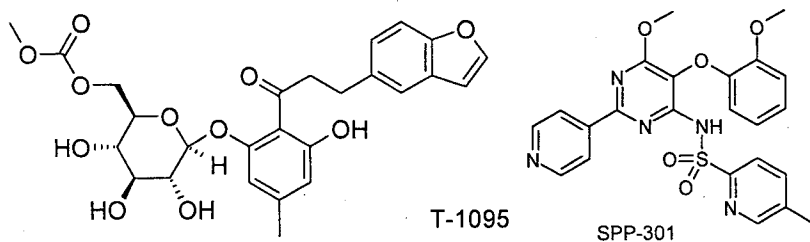
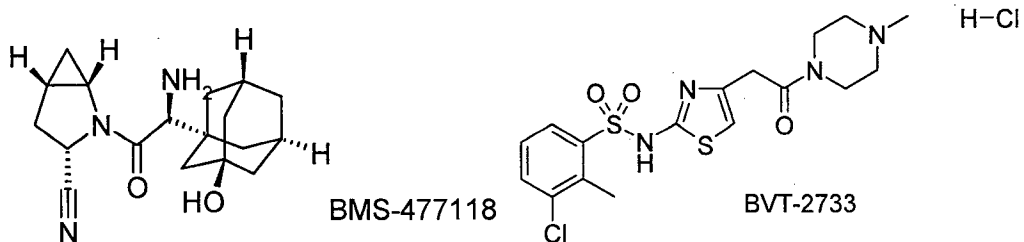
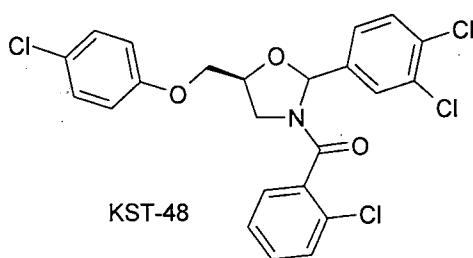
LY-2121260

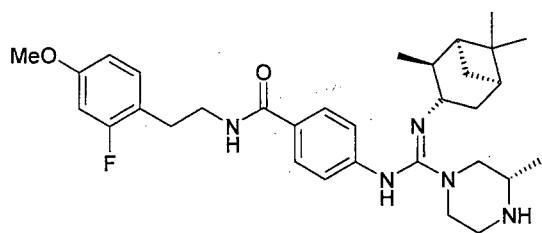


GKA-50

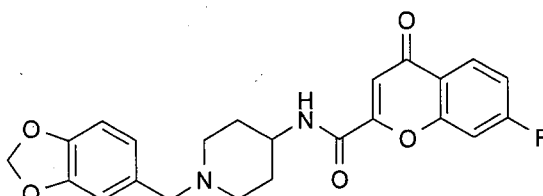


FR-225654

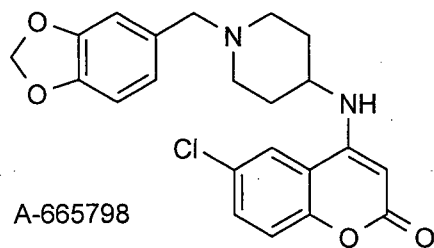




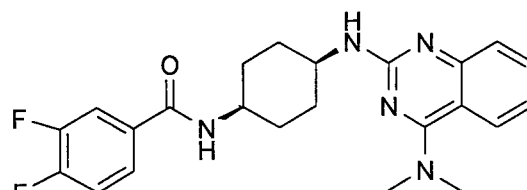
CHIR-785



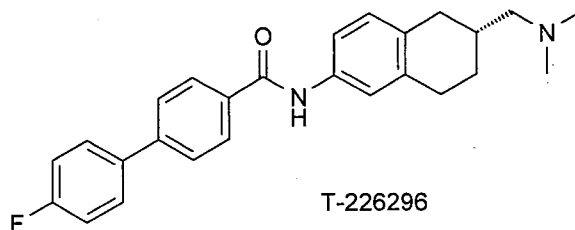
A-761



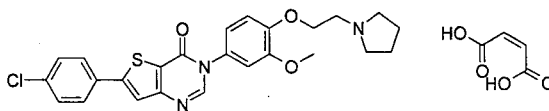
A-665798



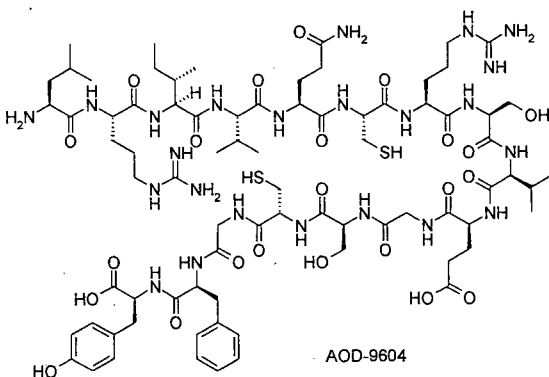
ATC-0175



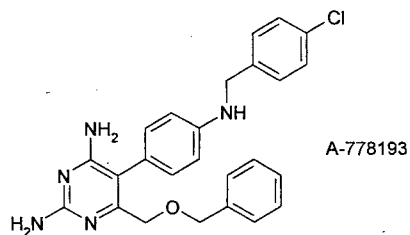
T-226296



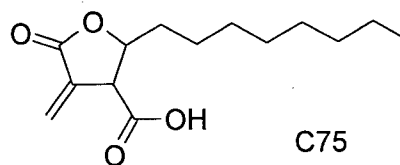
GW-803430



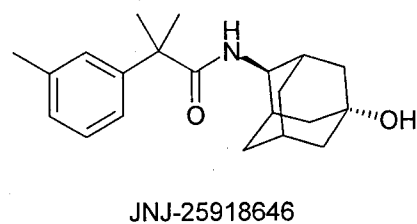
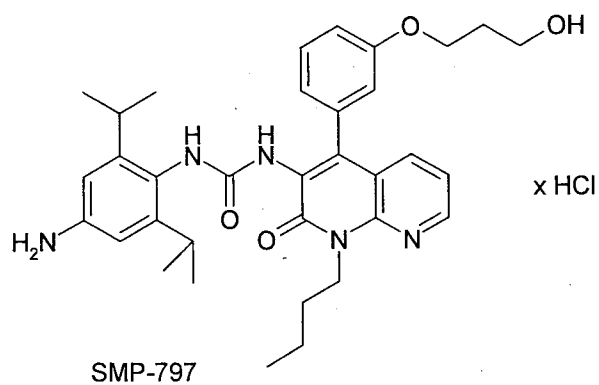
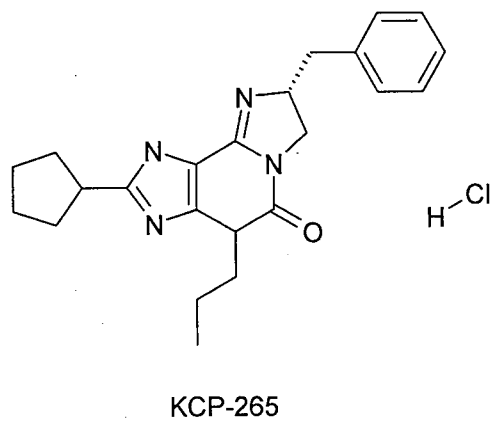
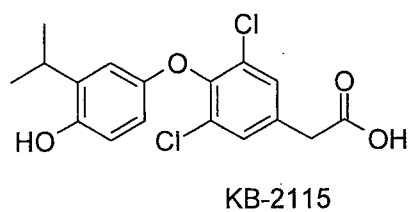
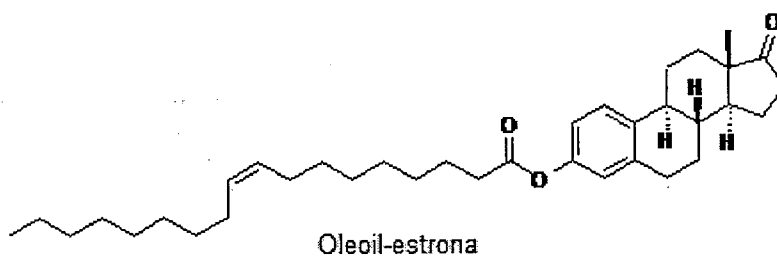
AOD-9604



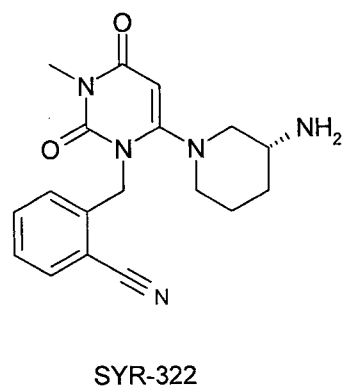
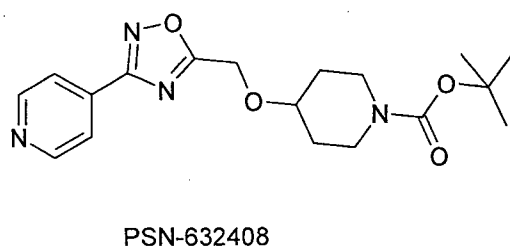
A-778193

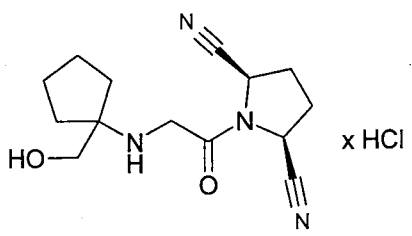


C75

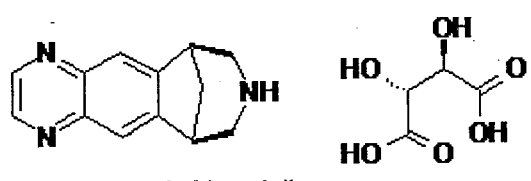


5

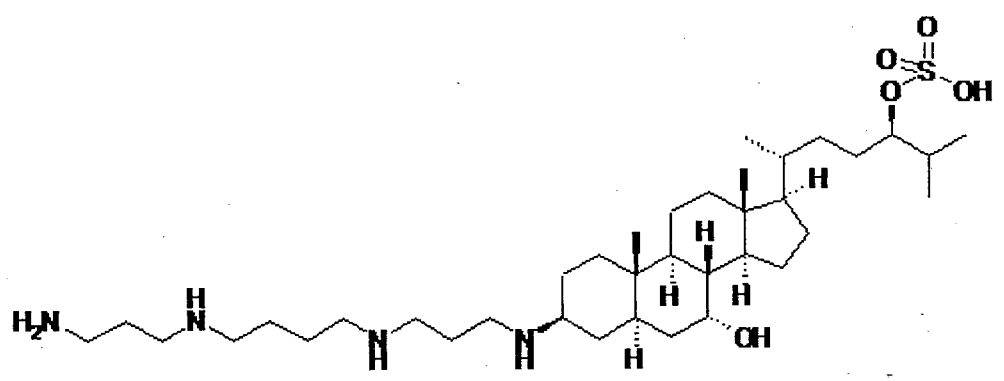




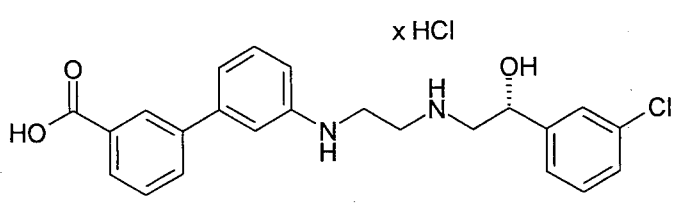
DP-893



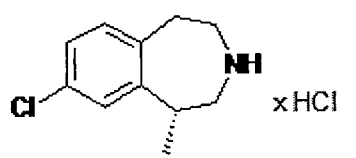
Tartrato de Vareniclina



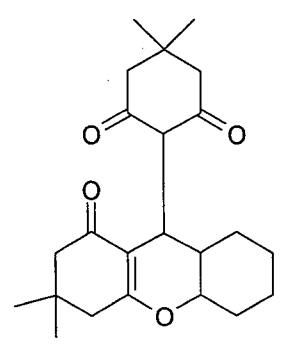
Trodusquemina



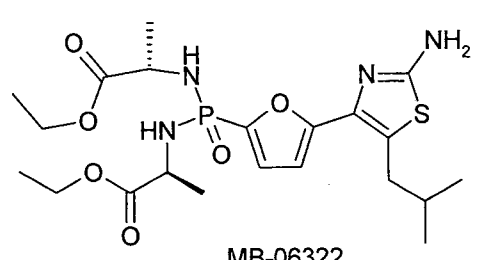
Solabegron



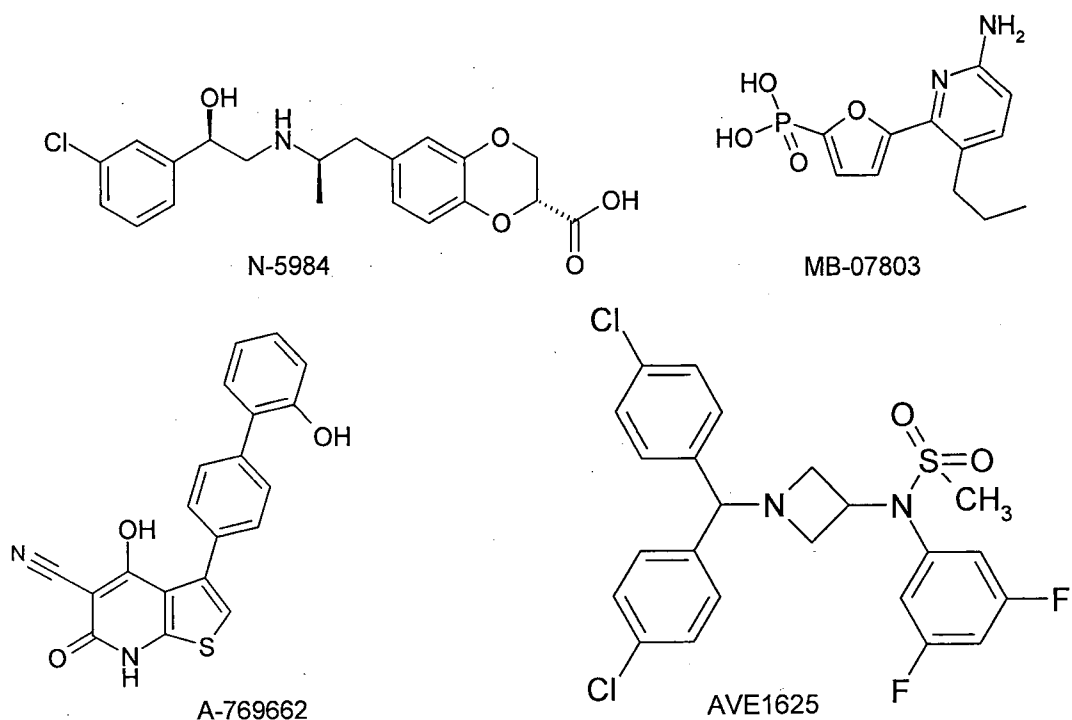
Hidrocloruro de Lorcaserina



L-152804

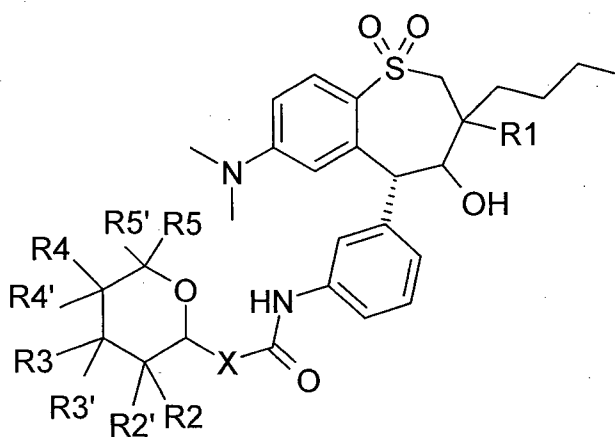


MB-06322



Los ejemplos que se detallan a continuación sirven para ilustrar la invención, pero
5 sin limitarla.

Tabla 1:



Ej.	R1	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'	X
1	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H	NH
2	n-Bu	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OH, H	NH
3	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OBn, H	NH
4	Et	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH

Ej.	R1	R2, R2'	R3, R3'	R4, R4'	R5, R5'	X
5	Et	OH, H	OBn, H	OSO ₂ OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH
6	n-Bu	OH, H	OBn, H	OH, H	CH ₂ OSO ₂ OH, H	NH

Et = etilo, Bu = n-butilo, Bn = bencilo

La actividad de los compuestos fue evaluada como se indica a continuación:

Preparación y procedimiento para el ensayo de inhibición IBAT *in vitro*:

1. Clonación de un vector de expresión para IBAT humano
- 5 El ADNc (ácido desoxirribonucleico complementario) de IBAT humano se clonó por métodos convencionales de biología molecular según se describe, por ejemplo, en Molecular Cloning: A Laboratory Manual de Joseph Sambrook y David Russell, y se introdujo en el vector pcDNA1 de Invitrogen. La secuenciación subsiguiente del inserto reveló identidad completa con las bases 599 a 1645 de la secuencia de bases para el
- 10 IBAT humano, que fue descrita por P.A. Dawson y se deposita en la base de datos de secuencias GenBank (Número de acceso en GenBank: U10417). Las bases 599 a 1645 corresponden a la región codificadora completa del IBAT humano.
2. Preparación de una línea celular recombinante con expresión constitutiva de IBAT humano
- 15 El vector de expresión para IBAT humano se introdujo por transfección estable en células CHO (ovario de hámster chino). Para seleccionar clones de una sola célula, se añadieron 400 µg/ml de Geneticina al medio de cultivo celular (medio Ham's F12 enriquecido con suero de ternero fetal al 10%, 100 unidades/ml penicilina, 100 unidades/ml estreptomicina). La funcionalidad de los clones de una sola célula
- 20 resultantes de la selección se ensayó vía su actividad de absorción de ácido taurocólico radiomarcado ([³H]-TCA). El clon celular con la actividad de absorción más alta para [³H]-TCA, denominado en lo sucesivo CHO-hIBAT, se seleccionó para más ensayos y se cultivó en presencia de 400 µg/ml Geneticina.
3. Medición del efecto inhibidor del compuesto de la invención en la absorción
- 25 dependiente de IBAT de ácido taurocólico en las células
- Se sembraron células CHO-hIBAT en una concentración de 40 000 células por pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina en medio de cultivo celular, y se cultivaron durante 24 h. Las células se lavaron luego una vez con tampón de ensayo de
- 30 transporte libre de sodio (cloruro de colina 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 1 mM, HEPES/Tris 10 mM, pH 7,5) y posteriormente se incubaron con tampón de ensayo de transporte libre de sodio como el control negativo, o con tampón para ensayo de transporte que contenía sodio (cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 1 mM, HEPES/Tris

- 10 mM, pH 7,5) como el control positivo a temperatura ambiente durante 30 min. Al mismo tiempo, los pocillos de ensayo se incubaron también en presencia del compuesto que se ha de investigar a concentración variable en tampón para ensayo de transporte que contenía sodio a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyeron adecuadamente las
- 5 sustancias de prueba en tampón para ensayo de transporte (40 µl/pocillo) partiendo de una solución madre 10 mM en dimetilsulfóxido. El ensayo comenzó luego añadiendo 10 µl/pocillo de una mezcla de ácido taurocólico radiomarcado ($[^3\text{H}]$ -TCA) y ácido taurocólico no marcado. La concentración final de ácido taurocólico en el ensayo fue de 10 µM. Después de un tiempo de incubación de 60 min a temperatura ambiente, la
- 10 reacción se detuvo añadiendo 100 µl/pocillo de tampón para ensayo de transporte libre de sodio (4°C), y cada pocillo se lavó tres veces con tampón para ensayo de transporte libre de sodio. Finalmente, se añadieron 100 µl de fluido de centelleos a cada pocillo, y se determinó la radioactividad absorbida en las células en una Lectora de Microplacas de Centelleos MicroBeta de Wallac.
- 15 El efecto de inhibición media máxima del compuesto de prueba (valor CI50, concentración inhibidora 50) se determinó de la siguiente manera:
1. Determinación del valor de 0% de inhibición. Este valor es el encontrado en ausencia de la sustancia, medido en tampón para ensayo de transporte, que contiene sodio.
 - 20 2. Determinación del valor de 100% de inhibición. Este valor es el encontrado en ausencia de la sustancia, medido en tampón para ensayo de transporte libre de sodio.
 3. El cálculo del porcentaje de inhibiciones de esas mediciones se llevó a cabo en presencia de distintas concentraciones del compuesto que se ha de investigar. Fue entonces posible encontrar a partir de allí la concentración del compuesto que reduce la
 - 25 absorción de ácido taurocólico en 50% (valor CI50).

Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	CI-50 (IBAT humano) µM
1	0,0044
2	0,0069
3	0,0035
4	0,0024
5	0,0020
6	0,0107

Se puede inferir, a partir de los datos medidos, que los compuestos de la invención

de la fórmula I son muy adecuados para el tratamiento de la hiperlipidemia.

El uso de los compuestos de la fórmula I para el tratamiento o la prevención de otras enfermedades es igualmente concebible. Los ejemplos de dichas enfermedades son:

- 5 1. trastornos del metabolismo de ácidos grasos y trastornos de utilización de la glucosa - trastornos en los que está implicada la resistencia a la insulina
2. Diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, incluyendo la prevención de sus secuelas asociadas.
- aspectos particulares en este sentido son
- 10 -hiperglucemia,
- mejora de la resistencia a la insulina,
- mejora de la tolerancia a la glucosa,
- protección de las células β pancreáticas
- prevención de trastornos macro y microvasculares
- 15 3. Dislipidemias y sus secuelas como, por ejemplo, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, trastornos cerebrovasculares etc, especialmente (pero sin limitarse a éstos) aquellos que se caracterizan por uno o más de los siguientes factores:
- altas concentraciones de triglicéridos en el plasma, altas concentraciones de triglicéridos en el plasma posprandial,
- 20 -baja concentración de colesterol HDL
- bajas concentraciones de lipoproteína ApoA
- altas concentraciones de colesterol LDL
- partículas de colesterol LDL de baja densidad
- altas concentraciones de lipoproteína ApoB
- 25 -índice de desaturación (p. ej., relación 18:1 / 18:0n-9, 16:1 / 16:0 n-7 o 18:1n-9 + 16:1n-7 / 16:0 de ácidos grasos)
4. Otras diversas enfermedades que se pueden asociar con el síndrome metabólico o síndrome X, tales como:
- aumento del tamaño abdominal
- 30 -dislipidemia (p. ej. hipertrigliceridemia y / o HDL reducida)
- resistencia a la insulina
- hipercoagulabilidad
- hiperuricemia
- microalbuminemia
- 35 -trombosis, estados hipercoagulables y protrombóticos (arteriales y venosos)
- hipertensión arterial

-insuficiencia cardíaca tal como, por ejemplo (pero sin restricción), después de infarto de miocardio, cardiopatía hipertensiva o cardiomiopatía

5. Trastornos hepáticos y cuadros asociados

-hígado graso

5 -esteatosis hepática

-hepatitis no alcohólica

-esteatohepatitis no alcohólica (NASH)

-hepatitis alcohólica

-hígado graso agudo

10 -hígado graso de embarazo

-hepatitis inducida por drogas

-trastornos por sobrecarga de hierro

-fibrosis hepática

-cirrosis hepática

15 -hepatoma

-hepatitis vírica

6. Trastornos y afecciones de la piel y aquellos asociados con los ácidos grasos polinsaturados

-eccema

20 -acné

-psoriasis

-formación o prevención de queloides cicatriciales

-otras enfermedades relacionadas con la composición de ácido graso de las membranas mucosas

25 7. Hipertrigliceridemia primaria o hipertrigliceridemia secundaria que le sigue a

-reticulosis histiocítica familiar

-deficiencia de lipoproteína lipasa

-hiperlipoproteinemias

-deficiencia de la apolipoproteína (p. ej., deficiencia de apoCII o apoE)

30 8. Enfermedades o afecciones relacionadas con la proliferación de células neoplásicas

-tumores benignos o malignos

-cáncer

-neoplasia

35 -metástasis

-carcinogénica

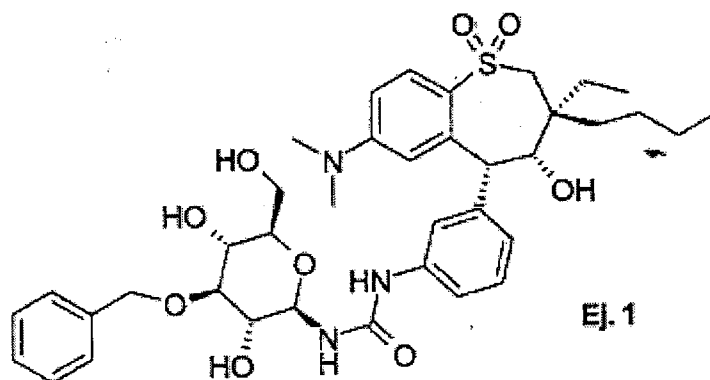
9. Enfermedades o afecciones relacionadas con trastornos o afecciones neurológicos, psiquiátricos o inmunitarios
10. Otras enfermedades o afecciones en las que pueden estar implicadas por ejemplo, las reacciones inflamatorias o la diferenciación celular, son:
- 5 -aterosclerosis como, por ejemplo (aunque sin restricción), esclerosis coronaria que incluye angina de pecho o infarto de miocardio, incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio (TIA)
- enfermedad oclusiva periférica
- 10 -restenosis o reoclusión vascular
- enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- pancreatitis
- sinusitis
- 15 -otros estados inflamatorios
- retinopatía, retinopatía isquémica
- tumores de células adiposas
- carcinomas lipomatosos tales como, por ejemplo, liposarcomas
- tumores sólidos y neoplasmas tales como, por ejemplo (pero no limitados a éstos),
- 20 carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de los pulmones, de los riñones y de las vías urinarias, del tracto genital, carcinomas prostáticos, etc.
- trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos, y linfomas
- angiogénesis
- 25 -trastornos neurodegenerativos
- enfermedad de Alzheimer
- esclerosis múltiple
- enfermedad de Parkinson
- dermatosis eritematoescamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
- 30 -acné común
- otros trastornos de la piel y estados dermatológicos que están modulados por el PPAR
- eccemas y neurodermatitis
- dermatitis, tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- queratitis y queratosis, tales como por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil,
- 35 queratosis actínica, queratosis fotoinducida o queratosis folicular
- queloides y profilaxis de queloides

- verrugas, incluyendo condilomas o condilomas acuminata
- infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) tales como, por ejemplo, papilomatosis venéreas, verrugas víricas, tales como, por ejemplo, molusco contagioso, leucoplasia
- 5 -dermatosis papular, por ejemplo, liquen plano
- cáncer de piel como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
- tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratodermia, nevus epidérmico
- 10 -sabañones
- hipertensión arterial
- síndrome X
- síndrome del ovario poliquístico (PCOS)
- asma
- 15 -fibrosis quística
- artrosis
- lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios, tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
- 20 -síndrome consuntivo (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusión
- síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
- enfermedades e infecciones víricas
- 25 -lipodistrofia y afecciones lipodistróficas, también para tratar los efectos adversos de los fármacos (p. ej., después de tomar medicamentos para tratar el VIH o tumores)
- miopatías y miopatías de lípidos (tales como deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I o II)

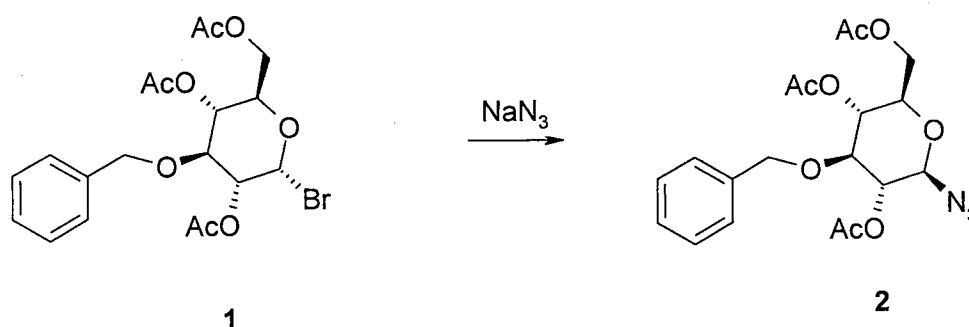
La preparación de algunos ejemplos se describe en detalle a continuación; los otros compuestos de la fórmula I se obtuvieron de manera análoga:

Sección experimental:

Ejemplo 1

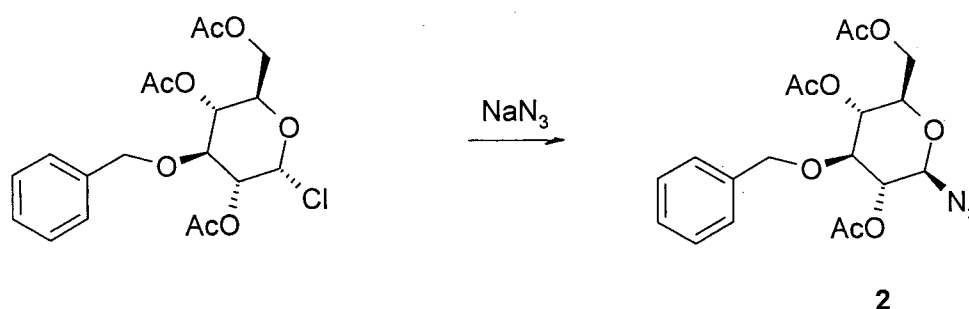


Síntesis del compuesto 2:



- 5 Se disuelven 15,0 g (32,7 mmol) de bromuro 1 (Eur. J. Med. Chem, (1996) 31, 557-574) en 250 ml de dimetilformamida. Luego se añaden 7,5 g de azida de sodio agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se extrae con agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lava dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, se filtra con un poco de gel de sílice y se concentra. El residuo se purifica por
- 10 cromatografía instantánea (n-heptano/acetato de etilo) para producir 11,1 g (81% rendimiento) de la azida 2 como un aceite incoloro que se solidifica en reposo prolongado. TLC (n-heptano/acetato de etilo 2:1). $R_f = 0,4$; $C_{19}H_{23}N_3O_8$ (421,41). MS $(M+H)^+ = 422,3$.

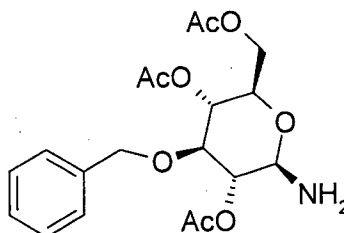
Síntesis alternativa del compuesto 2 vía cloruro de glucosilo



- 15 Se hace reaccionar 1,5 g de cloruro de 2,4,6-tri-O-acetil-3-O-bencil-alfa-D-glucopiranosilo (J. Org. Chem (1997), 62(9) 2832-46) en analogía a la síntesis del bromuro de glucosilo. La temperatura de reacción debe elevarse en este caso a 60°C. Se obtiene

1,3 g (86%) de la azida 2.

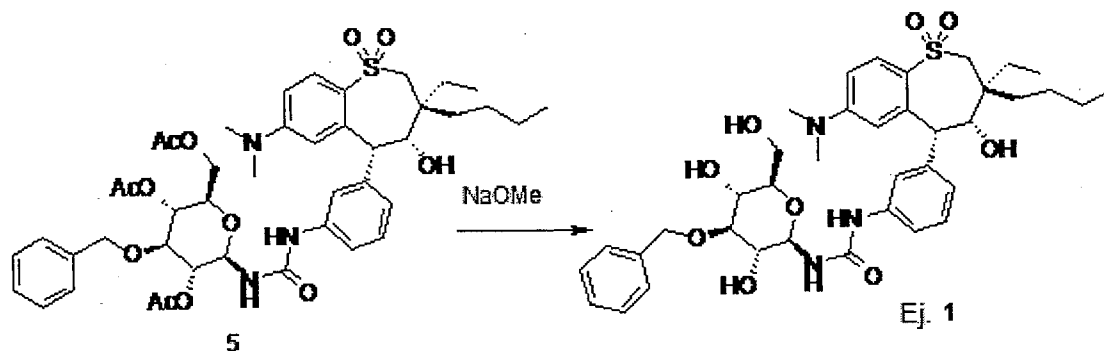
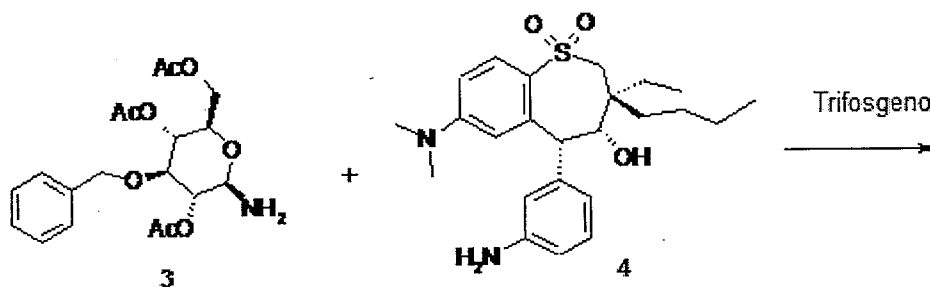
Síntesis del compuesto 3:



3

- 5 Se disuelven 8,8 g (20,9 mmol) de la azida 2 en 100 ml de cloruro de metileno y 2 ml de trietilamina. Luego se añaden 300 mg de paladio al 10% sobre carbono activado por hidrogenación bajo una presión de 4 bar de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se elimina en un poco de gel de sílice, y el gel de sílice se lava con acetato de etilo. La solución se concentra hasta que comienza la cristalización. En total, se obtienen 6,9 g del sólido cristalino 3 (83% de rendimiento). TLC (acetato de etilo). $R_f = 0,2$. $C_{19}H_{25}NO_8$ (395,41). MS $(M+H)^+ = 396,3$.
- 10

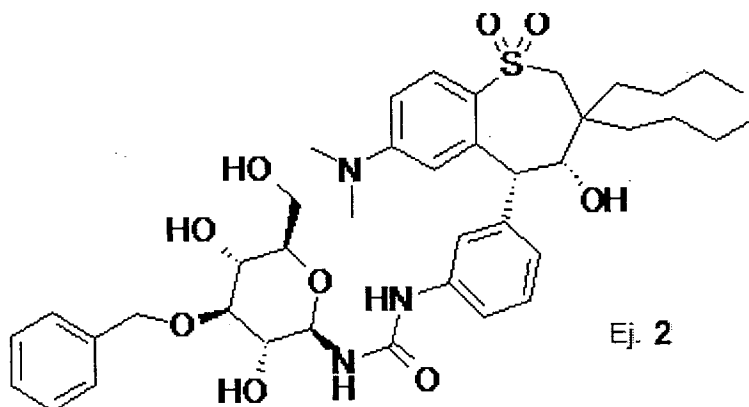
Síntesis del Ejemplo 1:



- 15 Se disuelven 900 mg de trifosgeno en 10 ml de cloruro de metileno. Se añade una solución de 3,0 g (7,6 mmol) de amina 3 y 3 ml de N-etilmorfolina en 20 ml de cloruro de metileno gota a gota a la solución a temperatura ambiente durante el curso de 20 minutos.

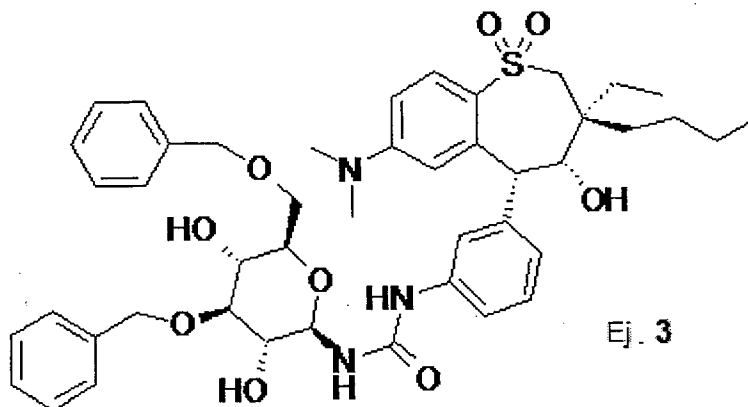
A esto le sigue la agitación durante 1 hora y luego se añade lentamente y gota a gota una solución de 3,0 g (7,0 mmol) de anilina **4** (US 5,994,391), disuelta en 20 ml de cloruro de metileno. La reacción se completa (control TLC) después de otros 30 minutos. El lavado dos veces con solución sat. de cloruro de sodio, el filtrado a través de gel de sílice y la concentración producen 7 g de producto bruto **5**. Esto se disuelve en 50 ml de metanol y se añaden 2 ml de solución de metalonato sódico/metanol. Después de 30 minutos, la solución de reacción se neutraliza con 4 ml de solución de HCl/metanol 0,5 M y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea. Rendimiento 4,72 g (93%) del Ej. **1** como un sólido incoloro. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,7$. $C_{38}H_{51}N_3O_9S$ (725,91). MS $(M + H)^+ = 726,38$.

Ejemplo 2



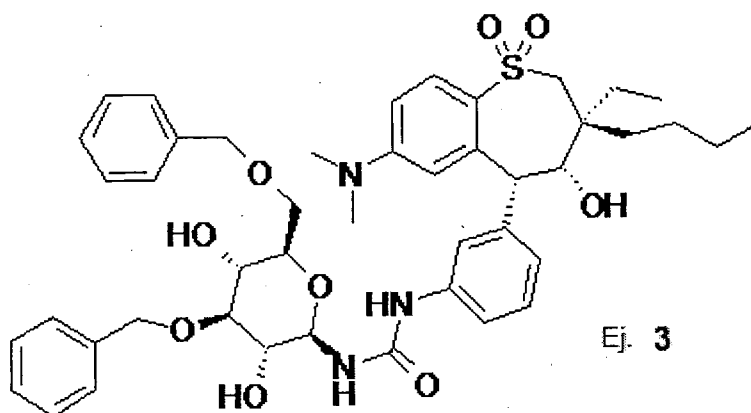
El Ejemplo 2 se prepara comenzando por las aminas **3** y la di-n-butilanilina (US 5.994.391) con trifosgeno en analogía a la síntesis del Ejemplo 1, y se obtiene el Ej. **2** con 90% de rendimiento como un sólido incoloro. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,75$; $C_{40}H_{55}N_3O_9S$ (753,96). MS $(M + H)^+ = 754,38$.

Ejemplo 3



etilo) para producir 1,07 g (95% de rendimiento) del derivado de glucosa-1-amina **8** como un aceite incoloro. TLC (acetato de etilo). $R_f = 0,2$. $C_{24}H_{29}NO_7$ (443,50). MS $(M+H)^+ = 444,32$.

Ejemplo 3

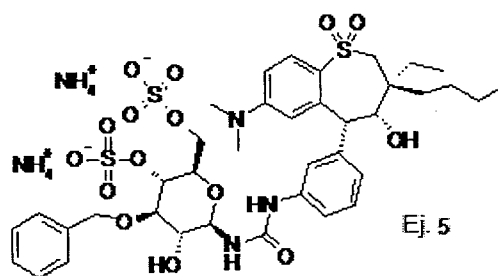
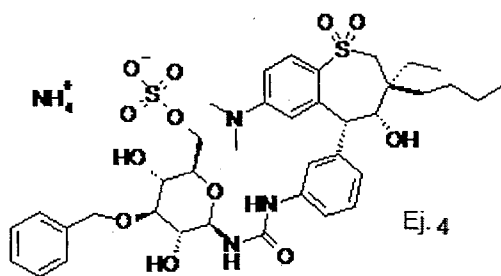


5

El Ejemplo 3 se prepara comenzando por las aminas **9** y la anilina **4** (US 5.994.391) con trifosgeno en analogía a la síntesis del Ejemplo 1, y se obtiene el Ej. 3 con 80% de rendimiento como un sólido incoloro. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 100/7/1). $R_f = 0,5$. $C_{45}H_{57}N_3O_9S$ (816,03). MS $(M+H)^+ = 816,48$.

10

Ejemplos 4 y 5



15

Se disuelven 50,0 g (68,9 mmol) del Ejemplo 1 en 500 ml de piridina y, después de la adición de 17 g de complejo de piridina-trióxido de azufre, se agita a 60°C durante 30 minutos. Después de la adición de 400 ml de metanol se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se evapora una vez más con 300 ml de metanol y luego se purifica por cromatografía instantánea. Rendimiento 38,4 g (68%) Ej. 4 como sal de amonio. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,4$; $C_{38}H_{51}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (823,00). MS $(M+H)^+ = 804,21$.

20

Como producto secundario, se obtienen 4,0 g (7%) de disulfato del Ejemplo 5 como sal de diamonio. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoníaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,1$. $C_{38}H_{51}N_3O_{15}S_3 \times 2NH_3$ (920,09). MS $(M+H)^+ = 886,45$.

Este disulfato puede también obtenerse como producto principal si se usa el doble de la cantidad del complejo de trióxido de azufre.

Otras sales preparadas del Ejemplo 4.

Preparación de la sal de potasio

- 5 Se agitan vigorosamente 8,3 g del Ej. 4 (sal de amonio) disuelta en 150 ml de metanol, junto con 200 g de Amberlit IR120 cargado con potasio, a temperatura ambiente durante una hora. La resina de intercambio iónico luego se separa y se lava dos veces con metanol. Se evapora el disolvente y se obtienen 9 g de producto bruto. Esto se disuelve en 40 ml de metanol y se diluye con 150 ml de etanol. Se cristalizan 4,5 g de sal de potasio
- 10 del Ej. 4 que tiene un punto de fusión de 220°C (con descomposición) durante una noche a temperatura ambiente. Por crecimiento de cristales lento a partir de una solución de 2,5 de sal de potasio del Ej. 4 en 50 ml de metanol y 100 ml de etanol (durante 2 días), se obtienen monocristales, con la ayuda de los cuales es posible confirmar la estructura y la estereoquímica del Ej. 4 por estructura de rayos X de monocristales.

- 15 Preparación de la sal de zinc

- Se disuelve 1,1 g del Ej. 4 (sal de amonio) en 11 ml de agua (solución clara amarillenta) y se mezcla con una solución de 120 mg de cloruro de zinc en 13 ml de agua. El precipitado que se separa espontáneamente se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente y luego se filtra con succión. Se obtiene la sal de zinc cristalina (977
- 20 mg 88%) del Ej. 4.

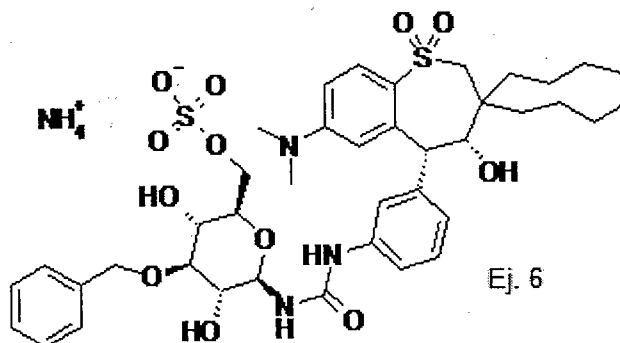
Preparación de la sal de calcio

- En analogía a la preparación de la sal de zinc, se obtiene un precipitado voluminoso de la sal de calcio después de la adición de una solución de 85 mg de cloruro de calcio en 13 ml de agua, donde el precipitado es difícil de filtrar con succión y es
- 25 hidroscópico (937 mg, 85%).

Preparación de la sal de magnesio

- En analogía a la preparación de la sal de zinc, se obtiene un precipitado incoloro de la sal de magnesio después de la adición de una solución de 72 mg de cloruro de magnesio en 11 ml de agua, donde la sal de magnesio es hidroscópica (977 mg, 89%).

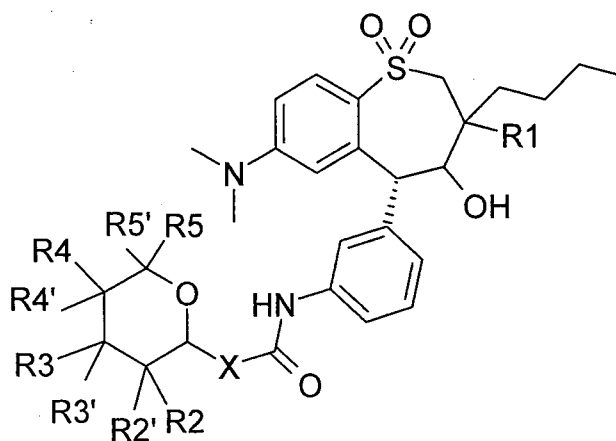
- 30 Ejemplo 6



El Ejemplo 6 se prepara comenzando por 105 mg del Ejemplo 2 en analogía a la síntesis descrita para el Ejemplo 4, y se obtienen 67 mg (65%) de la sal de amonio del Ejemplo 6. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco conc. 30/5/1). $R_f = 0,45$. $C_{40}H_{55}N_3O_{12}S_2 \times NH_3$ (851,06). MS (M + H)⁺ = 834,43.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula I



I

- 5 en la que los significados son
 X O, NH, CH₂ o un enlace;
 R1 alquilo (C₁-C₆);
 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH,
 -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, alquilen
 10 (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆),
 CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenido (C₂-C₆), alquínido (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆),
 donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar
 reemplazados con flúor;
 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde
 15 el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
 O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃,
 COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
 donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene
 el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede
 20 estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆),
 alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo
 (C₁-C₆), CONH₂;
 R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;
 n 2, 3, 4, 5, 6;
 25 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;
 p 0, 1, 2;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, donde los

significados son

X O, NH, CH₂ o un enlace;

R1 alquilo (C₁-C₆);

5 R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

10 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

15 donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

20 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, donde los significados son

25 X NH;

R1 alquilo (C₁-C₆);

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

30 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

35 donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene

el significado de $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$;

- 5 R6 H, OH, alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$;
 n 2, 3, 4, 5, 6;
 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;
 p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 4. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 2 ó 3, donde los significados son

X NH ;
 R1 alquilo (C_1-C_6);
 R2 OH;

- 15 R2' H;
 R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R6$, alquilen (C_1-C_6)- $S(O)_p-R6$, $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$, $CONH$ -alquilo (C_1-C_6), $CON[\text{alquilo } (C_1-C_6)]_2$, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), O-alquilo (C_1-C_6), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los
 20 radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

fenilo, $-(CH_2)$ -fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, O-fenilo, $O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$;

- 25 donde siempre por lo menos uno de los radicales R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$;

- 30 R6 H, OH, alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$;
 n 2, 3, 4, 5, 6;
 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;
 p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 35 5. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, donde los significados son

- X NH;
- R1 alquilo (C₁-C₆);
- R2, R2', R3, R3', R4, R4', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;
- fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
- R5, R5', independientemente uno del otro, H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R6, O-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;
- fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
- donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
- R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;
- n 2, 3, 4, 5, 6;
- m 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- p 0, 1, 2;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, donde los significados son

- X NH;
- R1 alquilo (C₁-C₆);
- R2, OH;

- R2' H;
- R3, R3', R4, R4', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, alquilen $(C_1-C_6)-S(O)_p-R6$, alquilen $(C_1-C_6)-O-S(O)_p-R6$, $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$, $CONH$ -alquilo (C_1-C_6) , $CON[alquilo (C_1-C_6)]_2$,
 5 alquilo (C_1-C_6) , alquenilo (C_2-C_6) , alquinilo (C_2-C_6) , O -alquilo (C_1-C_6) , donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor; fenilo, $-(CH_2)$ -fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, O -fenilo, $O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O -alquilo (C_1-C_6) , alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_6) , $N(alquilo (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 ,
 10 $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$;
- R5, R5', independientemente uno del otro, H, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , $S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, alquilen $(C_1-C_6)-S(O)_p-R6$, alquilen $(C_1-C_6)-O-S(O)_p-R6$, $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$, $CONH$ -alquilo (C_1-C_6) , $CON[alquilo (C_1-C_6)]_2$, alquilo (C_1-C_6) , alquenilo (C_2-C_6) , alquinilo (C_2-C_6) , O -alquilo (C_1-C_6) , donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los
 15 radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor; fenilo, $-(CH_2)$ -fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, O -fenilo, $O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O -alquilo (C_1-C_6) , alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_6) , $N(alquilo (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$;
- 20 donde siempre por lo menos uno de los radicales R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O -alquilo (C_1-C_6) , alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_6) , $N(alquilo (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$;
- 25 R6 H, OH, alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_6) , $N(alquilo (C_1-C_6))_2$;
 n 2, 3, 4, 5, 6;
 m 1, 2, 3, 4, 5, 6;
 p 0, 1, 2;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 7. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 5 ó 6, donde los significados son
- X NH;
 R1 alquilo (C_1-C_6) ;
 R2, OH;
 35 R2' H;
 R3, R3', R4, R4', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 ,

- NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;
- 5 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
- 10 R₅, R_{5'}, independientemente uno del otro, H, -(CH₂)-OH, CF₃, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;
- 15 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
- donde siempre por lo menos uno de los radicales R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar
- 20 sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
- y donde siempre por lo menos uno de los radicales R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} tiene el significado de S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R₆ o alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R₆;
- 25 R₆ H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;
- n 2, 3, 4, 5, 6;
- m 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- p 0, 1, 2;
- 30 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, donde los significados son

X NH;

R₁ alquilo (C₁-C₆);

- 35 R₂, R_{2'}, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R₅, R_{5'} independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R₆, alquilen

(C₁-C₆)-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

- 5 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

- 10 donde siempre por lo menos uno de los radicales R₂, R₂', R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' tiene el significado de S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R₆ o alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R₆ y otro tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

- 15 R₆ H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 20 9. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 8, donde los significados son

X NH;

R₁ alquilo (C₁-C₆);

R₂, OH;

- 25 R₂' H;

R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' independientemente uno del otro H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R₆, O-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R₆, alquilen (C₁-C₆)-O-S(O)_p-R₆, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

- 30 fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

35 donde siempre por lo menos uno de los radicales R₃, R₃', R₄, R₄', R₅, R₅' tiene el

significado de $(S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, alquilen $(C_1-C_6)-S(O)_p-R6$ o alquilen $(C_1-C_6)-O-S(O)_p-R6$ y otro tiene el significado de $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6) , alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6) , $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 ,

5 $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$;

R6 H, OH, alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6) , $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de fórmula I según la reivindicación 8 ó 9, donde los significados son

X NH ;

R1 alquilo (C_1-C_6) ;

15 R2, OH;

R2' H;

R3, R3', R4, R4', R5, R5' independientemente uno del otro H, Cl, Br, I, OH, $-(CH_2)-OH$, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $S(O)_p-R6$, $O-S(O)_p-R6$, alquilen $(C_1-C_6)-S(O)_p-R6$, alquilen $(C_1-C_6)-O-S(O)_p-R6$, $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$, $CONH$ -alquilo (C_1-C_6) , $CON[\text{alquilo } (C_1-C_6)]_2$, alquilo (C_1-C_6) , alquenoilo (C_2-C_6) , alquinilo (C_2-C_6) , O-alquilo (C_1-C_6) , donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

fenilo, $-(CH_2)$ -fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, O-fenilo, $O-(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6) , alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6) , $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$;

25 donde siempre por lo menos uno de los radicales R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de alquilen $(C_1-C_6)-O-S(O)_p-R6$ y otro tiene el significado de $-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6) , alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6) , $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6) , $CONH_2$;

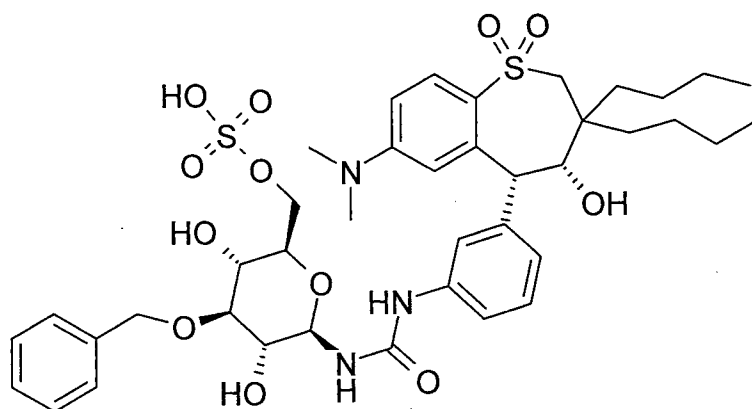
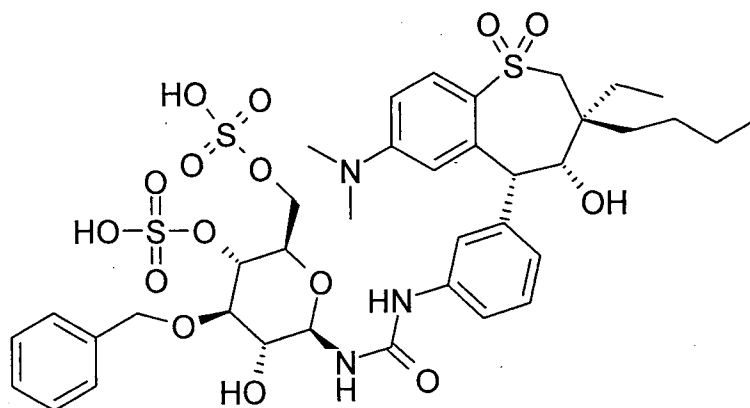
30 R6 H, OH, alquilo (C_1-C_6) , NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6) , $N(\text{alquilo } (C_1-C_6))_2$;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

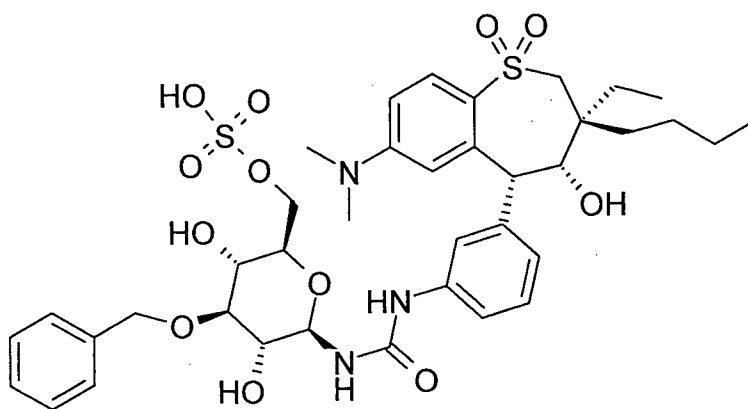
35 p 0, 1, 2;

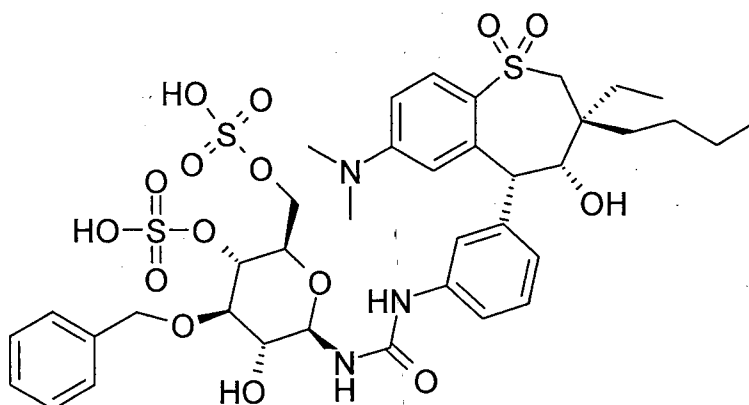
y sus sales farmacéuticamente aceptables.



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la fórmula





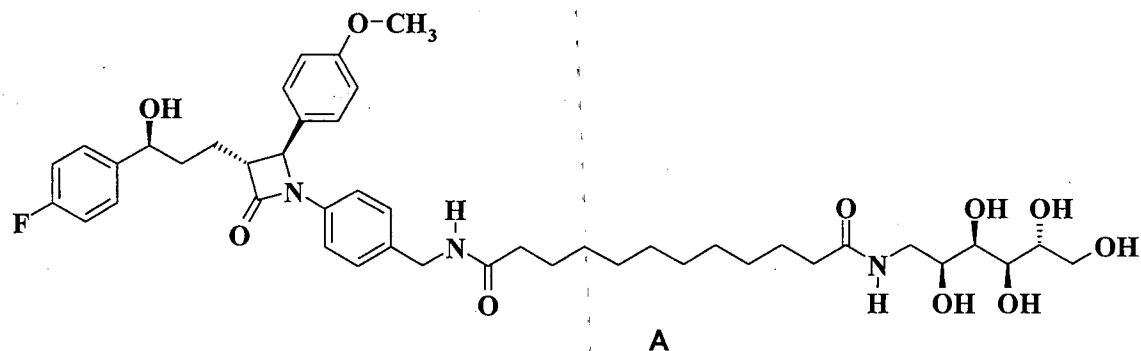
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto según la reivindicación 12 ó 13, donde la sal farmacéuticamente aceptables es una sal de amonio.
- 5 15. Un compuesto según la reivindicación 12 ó 13, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de metal alcalino o de metal alcalino térreo.
16. Un compuesto según la reivindicación 12 ó 13, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de potasio.
17. Un compuesto según la reivindicación 12 ó 13, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de zinc.
- 10 18. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17, para uso como producto farmacéutico.
19. Un producto farmacéutico que comprende los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17.
- 15 20. Un producto farmacéutico que comprende los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 y por lo menos un ingrediente activo adicional.
21. Un producto farmacéutico según la reivindicación 20, que comprende como ingrediente activo adicional uno o más compuestos que normalizan el metabolismo de
- 20 lípidos.
22. Un producto farmacéutico según la reivindicación 21 que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más antidiabéticos, ingredientes activos hipoglucémicos, inhibidores de HMGCoA reductasa, inhibidores de absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, agonistas de PPAR delta, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de absorción de ácido biliar, inhibidores de CETP, adsorbentes de ácido biliar polimérico, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP-citrato liasa, inhibidores de escualeno sintetasa,
- 25

antagonistas de lipoproteína (a), agonistas del receptor de HM74A, inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidinadionas, inhibidores de α -glucosidasa, ingredientes activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, inhibidores de glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de glucocinasa, inhibidores de gluconeogénesis, inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa, moduladores del transportador de glucosa 4, inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV, inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B, moduladores del transportador de glucosa dependiente de sodio 1 ó 2, moduladores de GPR40, inhibidores de lipasa sensible a hormonas, inhibidores de acetil-CoA carboxilasa, inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxicinas, inhibidores de glucógeno sintasa cinasa-3 beta, inhibidores de la proteína cinasa C beta, antagonistas del receptor de endotelina A, inhibidores de I kappaB cinasa, moduladores del receptor de glucocorticoides, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, antagonistas del receptor de CB1, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK, inhibidores de recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noaradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos que liberan la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína desacoplante 2 ó 3, derivados de difenilazetidina, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

23. Un producto farmacéutico según la reivindicación 22, que comprende, como ingrediente activo adicional, uno o más inhibidores de HMGCoA reductasa del grupo de simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina.

24. Un producto farmacéutico según la reivindicación 22, que comprende, como ingrediente activo adicional, ezetimiba o un compuesto de la fórmula A



o sus sales o hidratos.

25. Un producto farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones 18, 19, 20, 21, 22, 23 ó 24, que comprende, como excipiente adicional, una o más sales de metal.

5 26. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para uso como medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos.

27. Un procedimiento para elaborar un producto farmacéutico que comprende los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17, que
10 comprende mezclar el ingrediente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y convertir esta mezcla en una forma adecuada para administración.

28. El uso de los compuestos de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la hiperlipidemia.

15 29. El uso de los compuestos de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para la elaboración de un medicamento para reducir el nivel de colesterol en el suero.

20 30. El uso de los compuestos de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de manifestaciones arterioscleróticas.

31. El uso de los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la resistencia a insulina.

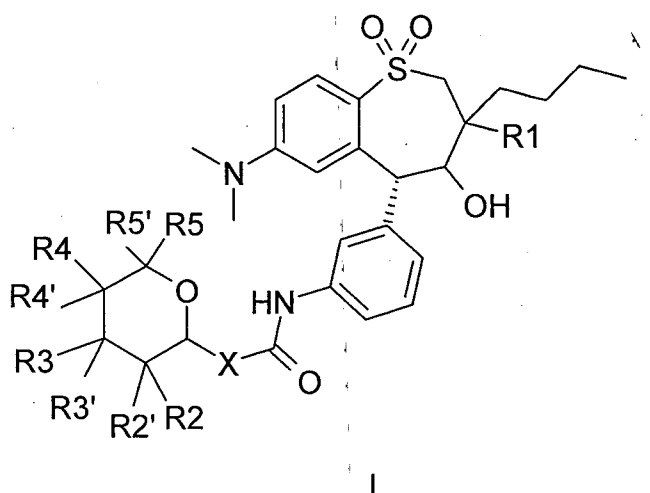
25 32. El uso de los compuestos de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

33. El uso de los compuestos de fórmula I según una o más de las reivindicaciones 1 a 17 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos del SNC.

34. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 17, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

35. El uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 17, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

36. Un compuesto de la fórmula I;



en la que los significados son

10 X O, NH, CH₂ o un enlace;

R1 alquilo (C₁-C₆);

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

37. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 36, donde los
5 significados son

X NH;

R1 alquilo (C₁-C₆);

R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH,
-(CH₂)-OH, CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo
10 (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo
(C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos
en los radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

fenilo, -(CH₂)-fenilo, -(CH₂)_n-fenilo, O-fenilo, O-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde
el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃,
15 O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃,
COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

donde siempre por lo menos uno de los radicales R2, R2', R3, R3', R4, R4', R5, R5' tiene
el significado de -O-(CH₂)_m-fenilo o -(CH₂)-O-(CH₂)_m-fenilo, donde el anillo fenilo puede
estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆),
20 alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo
(C₁-C₆), CONH₂;

R6 H, OH, alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

25 p 0, 1, 2;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

38. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 36 ó 37, donde los
significados son

X NH;

30 R1 alquilo (C₁-C₆);

R2, OH;

R2' H;

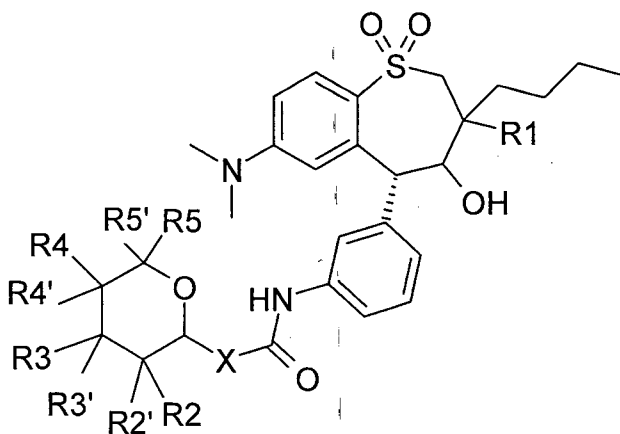
R3, R3', R4, R4', R5, R5', independientemente unos de otros, H, Cl, Br, I, OH, -(CH₂)-OH,
CF₃, NO₂, N₃, CN, S(O)_p-R6, alquilen (C₁-C₆)-S(O)_p-R6, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆),
35 CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆),
alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), donde uno, más de uno o todos los hidrógenos en los

Resumen

NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-BENZOTIEPINA-1,1-DIÓXIDO SUSTITUIDOS CON RADICALES BENCILO, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO

5

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I),



y a sus sales fisiológicamente toleradas. Los compuestos son adecuados, por ejemplo, como hipolipidémicos.

10

radicales alquilo pueden estar reemplazados con flúor;

fenilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, $-(CH_2)_m$ -fenilo, O-fenilo, O- $(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, SO_2-CH_3 ,

5 $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$;

donde siempre por lo menos uno de los radicales R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_5 , R_5' tiene el significado de $-O-(CH_2)_m$ -fenilo o $-(CH_2)-O-(CH_2)_m$ -fenilo, donde el anillo fenilo puede estar sustituido 1 a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-

10 C_6), $CONH_2$;

R_6 H, OH, alquilo (C_1-C_6), NH_2 , NH-alquilo (C_1-C_6), N(alquilo (C_1-C_6))₂;

n 2, 3, 4, 5, 6;

m 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

39. Un compuesto de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 36 a 38, para uso como producto farmacéutico.

40. Un producto farmacéutico que comprende los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 36 a 38.

20 41. Un producto farmacéutico que comprende los compuestos de la fórmula I según una o más de las reivindicaciones 36 a 38 y por lo menos un ingrediente activo adicional.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

(72) Inventor(es) **WENDELIN FRICK, HEINER GLOMBIK, STEFAN THEIS, HUBERT HEUER, HANS-LUDWIG SCHAEFER, WERNER KRAMER**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	10 2006 053 635.5	14/11/2006	DE

(85) Fecha inicio fase nacional:

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT:

Fecha: **22/05/2008**

Fecha de presentación de la solicitud: **30/10/2007**

N° publicación: **WO 2008/058628 A1**

N° de solicitud **PCT/EP2007/009393**

(54) Título: **NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-BENZOTIEPINA-1,1-DIÓXIDO SUSTITUIDOS CON RADICALES BENCILO, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN, PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE COMPRENDEN ESTOS COMPUESTOS Y SU USO**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patentabteilung K 801
Vorg.
Eing.: 09. Jan. 2008
☐ WV
☒ ablegen <i>gpc</i>
☐ Vert. wie Vorg./angegeg

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2007/009393

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, GEB. K 801
65929 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 19 December 2007 (19.12.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference DE2006/043	
International application No. PCT/EP2007/009393	International filing date (day/month/year) 30 October 2007 (30.10.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 14 November 2006 (14.11.2006)
Applicant SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
14 November 2006 (14.11.2006)	10 2006 053 635.5	DE	03 December 2007 (03.12.2007)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yolaine Cussac

e-mail PT11.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 11

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION
DEL TRÁMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD (X)	(X)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	()
- Descripción de la invención	(X)	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	()

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: 

Fecha: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-045559- -00000-0000

Fecha: 2009-05-06 14:00:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

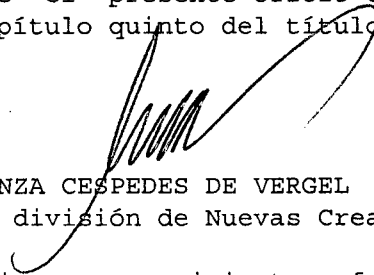
REFERENCIA	Radicación No.	9 45559
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/009393
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6770

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 JUN. 2009
adpa11