

(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  
14. März 2013 (14.03.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2013/034119 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

*C07H 15/203* (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)  
*A61K 31/7034* (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)  
*A61P 19/10* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2012/000790

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. August 2012 (06.08.2012)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2011 112 496.2  
7. September 2011 (07.09.2011) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **THANARES GMBH** [DE/EC];  
Hermannswerder 14, 14473 Potsdam (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **THIEDE, Hans-  
Michael** [DE/DE]; Hermannswerder 14, 14473 Potsdam  
(DE). **KEHR, Wolfgang** [DE/DE]; Wachtelstrasse 15,  
14195 Berlin (DE).

(74) Anwälte: **JUNGBLUT, Bernhard** et al.; Jungblut &  
Seuss, Max-Dohrn-Strasse 10, 10589 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,  
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,  
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,  
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,  
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)



WO 2013/034119 A1

(54) Title: 4-METHYLCATECHOL DERIVATIVES UND USE THEREOF

(54) Bezeichnung : 4-METHYLCATECHOLDERIVATE UND DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to phenoxy derivatives having glycosidically bound sugar residues, to pharmaceutical compositions containing such compounds, to the uses of such compounds and compositions, and to methods for producing such compounds and pharmaceutical compositions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Phenoxyderivate mit glycosidisch gebundenen Zuckerresten, pharmazeutische Zusammensetzungen mit solchen Verbindungen, Verwendungen von solchen Verbindungen und Zusammensetzungen sowie Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen.

## 4-Methylcatecholderivate und deren Verwendung

### Gebiet der Erfindung

5

Die Erfindung betrifft neue Phenoxyderivate mit glycosidisch gebundenen Zuckerresten, welche zum Einsatz in pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von peripheren und autonomen Neuropathien, zentralnervös degenerativen Erkrankungen, Bluthochdruck, Atherosklerose, venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus, Osteoporose, Katarakt und Photoaging der Haut geeignet sind, pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend solche Verbindungen, Verwendungen solcher Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen sowie Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen.

15

### Hintergrund der Erfindung und Stand der Technik

20

4-Methyl-Catechol (4MC) ist eine in sehr geringen Konzentrationen im menschlichen Organismus vorkommende endogene Verbindung, über deren Bildungsort und Regulation des Stoffwechsels im menschlichen Gewebe wenig bekannt ist. Bekannt ist allerdings, dass 4-MC als Stoffwechselprodukt von oral aufgenommenen Flavonoiden wie Quercetin und Rutin durch die Aktivität der intestinalen Mikrobiota im Dickdarm des Menschen entstehen kann.

25

In in-vitro Untersuchungen und in tierexperimentellen Studien sind Wirkungen von 4-MC beschrieben worden, die eine präventive und/oder therapeutische Wirkung beim Menschen nahelegen. Im Folgenden werden die verschiedenen Wirkungen

30

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

und die daraus jeweils abgeleiteten therapeutischen Anwendungen beschrieben:

1. Antientzündliche Wirkungen
- 5 2. Peroxyl-Radikal und Superoxid Anion-Radikal Fänger
3. Chelatbildner mit Metallionen
4. Stimulation der Neurotrophine "Nerve Growth Factor" (NGF), "Brain Derived Nerve Growth Factor" (BDNF), Glia Derived Nerve Growth Factor (GDNF) u.a.
- 10 5. Hemmung der Cholesterin-Biosynthese
6. Hemmung der Lipoxygenase
7. Stimulation der Häm-Oxygenase
8. Hemmung der „Angiotensin Converting Enzyme" (ACE) - Aktivität

15

Zwischen diesen verschiedenen Wirkungen sind bestimmte kaskadenartige Abhängigkeiten beschrieben worden. 4-MC stimuliert den Phosphoinositol-3-Kinase/AKT und den Nrf2-ARE Signaltransduktionsweg und aktiviert dadurch die Expression der Häm-Oxygenase, die ihrerseits auch als Reaktion auf oxidativen Stress neben Eisen die Bildung von Bilirubin und Kohlenmonoxid erhöht, die wiederum die Expression der Neurotrophine BDNF und GDNF in Neuronen wie auch Gliazellen anregen. (Furukawa Y. et al., Biomedical Research 2010, 31: 20 45-52; Hung S.Y. et al., Neuropharmacology 2010 Feb., 58: 25 321-329)

Alle vorstehend beschriebenen Effekte sind hinsichtlich einer neuroprotektiven Wirkung bedeutsam und unterstreichen die Funktion und Bedeutung der intestinalen mikrobiellen Aktivität.

5

Periphere und autonome Neuropathien:

Zu den Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus gehört die diabetische Neuropathie, von der 30 - 50% der Diabetiker betroffen sind und die damit die häufigste periphere  
10 Neuropathie in den westlichen Ländern ist (Pittenger G., Vinik A., Exp Diabetes Res. 2003 Oct-Dec, 4(4):277-85. Review). Als Erkrankung des peripheren Nervensystems betrifft sie sowohl sensible als auch motorische Nerven und durch die Heterogenität sind neben den stark myelinisierten auch die  
15 dünn myelinisierten Fasern betroffen. Eine gefürchtete, und für die Betroffenen stark beeinträchtigende Komplikation, ist der sog. "diabetische Fuß" (diabetische Podopathie). Sensibilitätsstörungen mit und ohne Durchblutungsstörungen entwickeln sich dabei zu einem klinischen Bild das häufig zu  
20 einer Amputation der unteren Extremität führt. Jahr für Jahr werden aufgrund dieser Diagnose allein in Deutschland etwa 30.000 Amputationen der unteren Extremität durchgeführt (Chantelau E., Deutsches Ärzteblatt 2002, 99: A 2052-2056).

25 Aus tierexperimentellen Untersuchungen an Streptozotozin behandelten, diabetischen Ratten ist bekannt, dass die Expression von Neurotrophenen (Nervenwachstumsfaktoren) wie „Glia Cell derived neurotrophic factor" (GDNF), Neurotrophin 3 und NGF im Darm reduziert ist. Dies wird zur Erklärung der  
30 bekannten gastrointestinalen Komplikationen bei Diabetes-Patienten herangezogen (Liu W. et al., Auton Neurosci. 2010, 154: 79-83)

Seit Anfang der neunziger Jahre ist bekannt, dass es eine Reihe von Verbindungen gibt, die in der Lage sind, die endogene Neurotrophinbildung zu stimulieren (Furukawa Y. et al., Biochem Pharmacol. 1990 Nov 75; 40(10):2337-42). Zu diesen Substanzen gehören die Alkylcatechole und hier insbesondere das 4-MC. Für 4-MC ist gezeigt worden, dass Neuropathien in diversen tierexperimentellen Modellen (Resiniferatoxin, Pyridoxin, Acrylamid und Cytostatika induzierte Neuropathien sowie auch die Streptozotozin induzierte diabetische Neuropathie) durch die Gabe von 4-MC günstig beeinflusst werden (Hanaoka Y. et al., J Neurol Sci. 1994 Mar; 122(1):28-32). Ebenso wird die Gentamycin - induzierte Ototoxizität durch 4-MC via Stimulation von NGF und anderen Neurotrophinen antagonisiert.

Auch im „crush-injury“ Modell des Ischiasnerven der Maus verbesserte 4-MC die Reinnervation der Hautnerven insbesondere der nicht-myelinisierten Nervenfasern (Hsieh Y.L. et al., J Neuropathol Exp Neurol. 2009; 68: 1269-1287).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass Alkylcatechole und ihre Derivate auch beim Menschen präventive und therapeutische Wirkungen bei verschiedenen Formen von Neuropathien haben, wie bei

- diabetischer Neuropathie aber auch bei
- Chemotherapie induzierter Neuropathie und
- Neuropathie in Folge von chronischem Alkoholabusus

### Zentralnervös degenerative Erkrankungen:

Allein in Deutschland leiden derzeit mehr als eine Million Menschen unter einer Demenzerkrankung, etwa 700.000 davon  
5 unter Morbus Alzheimer, einer neurodegenerativen Erkrankung. Jedes Jahr werden ca. 200.000 neue Demenzerkrankungen diagnostiziert, von denen etwa 120.000 vom Alzheimertyp sind. An M. Parkinson sind in Deutschland derzeit 300.000-400.000 erkrankt. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird die  
10 Prävalenz beider Erkrankungen zunehmen. Die finanziellen Belastungen des Gesundheitssystems durch diese Erkrankungen sind sehr hoch - die Behandlungs- und Pflegekosten eines Alzheimer Patienten liegen heute bei etwa 40.000 € pro Jahr - und werden weiter steigen. Therapeutika zur symptomatischen  
15 Behandlung des M. Parkinson stehen heute zwar schon zur Verfügung und erste Produkte zur Verbesserung kognitiver Funktionen bei Patienten mit M. Alzheimer zeigen marginale Wirkung, ein wirklicher Durchbruch mit Wirkstoffen, die die Progredienz dieser neurodegenerativen Erkrankungen aufhalten,  
20 konnte allerdings trotz intensiver weltweiter Forschung bisher nicht erzielt werden.

Die Wirkungen der Alkylcatechole und ihrer Metabolite weisen auf ein deutliches therapeutisches Potential hin:

25 Neben der schon erwähnten Stimulation der Neurotrophine, die auch im Zentralnervensystem stattfindet und dem Neurodegenerationsprozess entgegen wirkt, sind Signaltransduktionswirkungen beschrieben worden, die nahelegen, dass 4-MC durch Aktivierung der Häm-Oxygenase-1-  
30 Expression neuroprotektive Wirkungen besitzt insbesondere gegenüber dem schädlichen oxidativem Stress (Furukawa Y. et al., Biomedical Res 2010; 31: 45-52). 4-MC stimuliert auch

die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK/ERK1/2), die ihrerseits das „cAMP response element binding protein“ (CREB) aktiviert. CREB spielt eine wichtige Rolle sowohl für das Nervenwachstum als auch für das Überleben der Nervenzellen.

5

Oxidativer Stress ist assoziiert mit dem Untergang von Nervenzellen und spielt eine große Rolle in der Pathogenese vieler chronischer degenerativer Erkrankungen wie dem M. Alzheimer, M. Parkinson, der Huntington'schen Chorea und der amyotrophen Lateralsklerose. Ein Signaltransduktionsweg, bei dem die Transkriptionsaktivierung von protektiven Genen durch ein „cis-acting element“, dem sogenannten „Antioxidant responsive element“ (ARE) vermittelt wird, ist von zunehmender Bedeutung. Aktivierung durch den Transkriptionsfaktor NF-E2-related factor 2 (Nrf2), der an ARE bindet, schützt Nervenzellen vor oxidativem Stress induziertem Zelltod (Johnson J.A. et al., Ann NY acad Sci. 2008; 1147: 61-69). 4-MC aktiviert Nrf2 und kann auch über diesen Signaltransduktionsweg neuroprotektiv wirken (Satoh T. et al., Biochem Biophys Res Commun. 2009; 379: 537-341).

Alkyl-Catechole wie 4-MC besitzen zusätzliche antientzündliche Eigenschaften, die sich äußern in der Hemmung der Expression der induzierbaren NO-Synthase sowie der Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF aus Mikroglia, womit klare neuroprotective Wirkungen verbunden sind. (Zheng L.T. et al., Eur J Pharmacol. 2008; 588: 106-113). Diese Schutzwirkungen lassen sich zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen nutzen, die mit ausgeprägter Aktivierung der Mikroglia assoziiert sind.

30

Die Aufrechterhaltung bzw Verbesserung kognitiver Funktionen ist für demente Patienten, z.B. Patienten mit Morbus Alzheimer, von großer Bedeutung. Hinweise, das Alkylcatechole einen positiven Einfluss auf kognitive Leistung haben, 5 ergeben sich aus Untersuchungen von Sun M.K. et al., Neuroreport. 2008; 19: 355-359) Nach intraventrikulärer Verabreichung verbesserte 4-MC auch das räumliche Lernen und Gedächtnis von Ratten, eine Wirkung, an der offenbar BDNF beteiligt ist, denn gleichzeitige Verabreichung von BDNF- 10 Antikörpern hob die Wirkung von 4-MC auf.

Auch O-Methyl-Metabolite von Alkylcatecholen wie 2-Methoxy-4-ethylphenol haben neuroprotektive Wirkungen, die sich therapeutisch bei der Behandlung von degenerativen 15 Erkrankungen des Zentralnervensystems nutzen lassen. Sie schützen Nervenzellen - wie an Hippocampus-Neuronen gezeigt wurde - vor dem durch NMDA-Rezeptoren vermittelten exzessiven, neurotoxischen Einstrom von Kalziumionen (Fukumori R. et al., J Pharmacol Sci. 2010; 112: 273-281).

20

Bluthochdruck/Atherosklerose:

Aus in-vitro Untersuchungen an Leberzellen geht hervor, dass nicht nur Quercetin sondern auch 4-MC die hepatozelluläre Cholesterinsynthese im  $\mu\text{Mol}$ -Bereich hemmt (Glässer G. et al., 25 Phytomedicine. 2002; 9: 33-40)

Hemmung des Angiotensin Converting Enzymes und anderer Metallopeptidasen ist beschrieben in Bormann H. et al., Pharmazie. 2000; 55: 129-132)

30 Diabetes mellitus:

Hemmung der nicht-oxidativen AGE (Advanced Glycation Endproduct) Bildung durch 4-MC und DOPAC wurde gezeigt in Pashikanti S. et al., Free Radic Biol Med. 2009 Dec.4

Melanom/Basaliom:

- 5 4-MC hemmt die Proliferation von Melanomzellen ohne das Wachstum normaler menschlicher epidermaler Melanocyten zu beeinflussen (Payton F. et al., Biochem. Pharmacol. 2011 )

Osteoporose:

- 10 Metabolite der Alkylcatechole wie 2-Methoxy-4-methylphenol (Creosol) und 2-Methoxy-4-ethylphenol, die durch die katalytische Wirkung der Catechol-O-methyltransferase entstehen, verhindern die nach Ovariektomie von Mäusen eintretende Osteoporose - einem experimentellen Modell der postmenopausalen Osteoporose - wahrscheinlich durch Hemmung  
15 der Knochen abbauenden Osteoklasten in Verbindung mit einer anti-oxidativen Wirkung auf die Knochenwachstum fördernden Osteoblasten (Moriguchi N. et al., Biochem Pharmacol 2007; 73: 385-393). Auch für Hydroxytyrosol (3,4-Dihydroxyphenyl-ethanol) ist eine entsprechende Knochen protektive Wirkung an  
20 ovariektomierten Ratten beschrieben worden (Puel C. et al., J Agric Food Chem. 2008; 56: 9417-9422).

- Aus den vorstehenden Ausführungen ergibt sich, dass es wünschenswert wäre, sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie der genannten Erkrankungen, Mittel zur Verfügung zu  
25 stellen, welche eine hohe physiologische Verfügbarkeit von 4-MC im Organismus gewährleisten.

Technisches Problem der Erfindung

- 30 Der Erfindung liegt daher das technische Problem zu Grunde, Mittel anzugeben, welche geeignet sind, vorstehend genannte

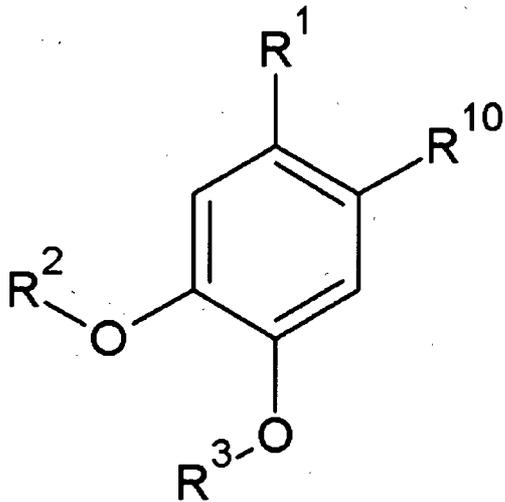
Erkrankungen zu verhindern oder zu therapieren unter  
 Einrichtung einer hohen physiologischen Verfügbarkeit von 4-  
 MC oder ggf. dessen physiologisch wirksamen Derivate.

5

Grundzüge der Erfindung und bevorzugte Ausführungsformen

Zur Lösung dieses technischen Problems lehrt die Erfindung  
 eine Verbindung der allgemeinen Formel I:

10



Formel I

wobei R<sup>1</sup> und R<sup>10</sup>, gleich oder verschieden, ausgewählt ist aus  
 15 -H, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder  
 ungesättigt, unsubstituiert oder mit -COOR<sup>4</sup>, -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,  
 und/oder -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> substituiert, wobei R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>, gleich  
 oder verschieden, ausgewählt ist aus -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, linear  
 oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 20 COOR<sup>7</sup>, mit n=1-5 und R<sup>7</sup> -H oder -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, linear oder  
 verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>  
 mikrobiotisch oder durch den menschlichen Organismus  
 abspaltbare Reste, gleich oder verschieden, sind, welche  
 abgespalten physiologisch verträglich sind, und wobei nach  
 25 Abspaltung der Reste R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> ein Catecholderivat mit R<sup>1</sup> in

Position 4 gebildet wird (also mit R2 und R3 dann nach Abspaltung durch -H ersetzt sind), und wobei R1 alternativ vicinal der Gruppe -O-R2 angeordnet sein kann, nicht jedoch eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus 5-  
5 Allylbrenzcatechin-bis( $\beta$ -D-glucopyranosid), 3-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-DOPA, 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-DOPA, 3-O- $\alpha$ -D-manopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-manopyranosyl-Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-  
10 Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-2-desoxyglucopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-2-desoxyglucopyranosyl-Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-O-methylglucopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-O-methylglucopyranosyl-Dopamin, Dihydrocoffeinsäure-Diglucosid, 3,4-dihydroxy-allylbenzene-3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl(1->6)- $\beta$ -D-glucopyranosid und 3,4-  
15 dihydroxy-allylbenzene-3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl(1->2)- $\beta$ -D-glucopyranosid.

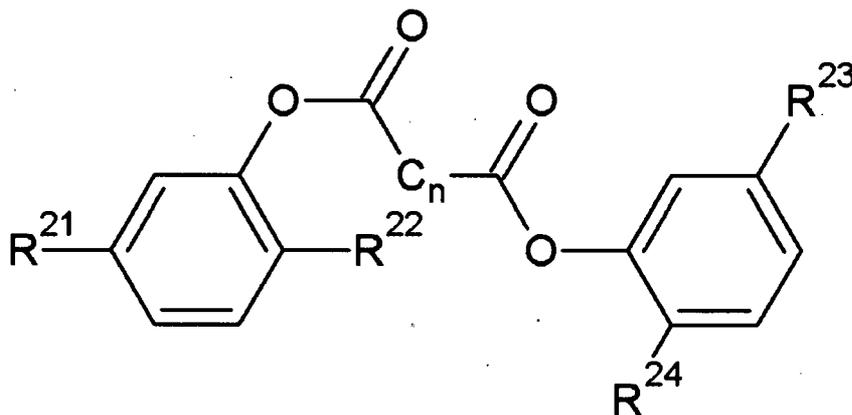
Bei den vorstehend disclaimten Substanzen handelt es sich um Verbindung 21 aus WO 2010/075282 A1, Formel I aus ES  
20 2,156,777, Verbindungen der Figur 4 aus Seung-Heon Yoon et al., Carbohydrate Research 334 (2009) 2349-2356, Verbindung 12 aus Tabelle 4 aus Helmja K. et al., Electrophoresis 2008. 29, 3980-3988, sowie Verbindungen 1 und 2 aus Deng, S.M. et al, Chinese Chemical Letters Vol. 11, No. 11, pp. 1001-1002,  
25 2000.

Alternativ zu den vorstehend genannten Disclaimern kann vorgesehen sein, dass R1 nicht -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> oder -CH<sub>2</sub>-CH(NH<sub>2</sub>)-COOH oder -CH=CH-COOH ist, vorzugsweise wenn  
30 R10 -H ist, oder umgekehrt.

In einer selbstständigen alternativen Variante der Erfindung ist R2 ein mikrobiotisch nicht abspaltbarer Rest, welcher

direkt an an den aromatischen Ring der Formel I gekoppelt ist  
 (also ohne das in der Formel I gezeichnete -O- Atom) und R<sup>3</sup> -  
 H ist, wobei R<sup>2</sup> zumindest eine ionisierbare funktionelle  
 Gruppe enthält, oder physiologisch verträgliche Salze solcher  
 5 Verbindungen.

In einer weiterhin selbstständigen alternativen Variante der  
 Erfindung weist die Verbindung die Struktur gemäß Formel II  
 auf, wobei die Reste R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup>, gleich oder  
 10 verschieden, entsprechend dem Rest R<sup>1</sup> ausgebildet sein können  
 und wobei n=0-20, vorzugsweise n=0-10, insbesondere n=0-5.



Formel II

15

Bevorzugt ist es, wenn R<sup>21</sup> und R<sup>23</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, insbesondere  
 Methyl, sind. Weiterhin bevorzugt ist es, wenn R<sup>22</sup> und R<sup>24</sup> -  
 OH sind. Schließlich ist n=1-3 bevorzugt, insbesondere n=0  
 und n=1 und n=2.

20

Für beide alternative Varianten gelten ansonsten alle hier im  
 Zusammenhang mit Verbindungen der Formel I angebrachten  
 Erläuterungen, Verwendungen usw. analog.

25

Physiologisch verträglich Salze umfassen als Gegenionen für  
 ionische Verbindungen beispielsweise Mg<sup>++</sup>, Pb<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>,  
 CaCl<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup> oder Cyclohexylammonium, bzw. Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>,

Acetat, Trifluoracetat, Propionat, Laktat, Oxalat, Malonat, Maleinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Putrecin, Cadaverin, Spermidin, Spermin, usw. in Frage. Salze der in Anspruch 1 ausgeschlossenen Reste sind jedoch ebenfalls ausgeschlossen.

5

Alle diese Verbindungen sind geeignet, um im Dickdarm durch die dort aktive Mikrobiota in Verbindungen umgewandelt zu werden, welche die physiologische Aktivität von 4-MC aufweisen. Wie später erläutert, kann dabei die galenische Herrichtung dergestalt erfolgen, dass eine Verstoffwechslung in Magen oder im Dünndarm praktisch nicht stattfindet.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die Mikrobiota des Dickdarms eine entscheidende Rolle für eine reproduzierbare hohe Verfügbarkeit von 4-MC für den menschlichen Organismus spielt. Mit der vorliegenden Erfindung wird ein Weg aufgezeigt, wie nach oraler Verabreichung Verbindungen durch Schutz vor Resorption im Magen und Dünndarm den Dickdarm erreichen und hier durch die metabolische Aktivität der Mikrobiota aus diesen Verbindungen vermehrt 4-MC entsteht.

In der Variante, wobei R2 ein mikrobiotisch nicht abspaltbarer und direkt an das Ring-C-Atom der Formel I gebundener Rest und R3 -H ist, wobei R2 zumindest eine ionisierbare funktionelle Gruppe enthält, kann es sich insbesondere um Quercetinderivate handeln, vorzugsweise Quercetin Sulfate, wobei die Sulfatgruppe an einem der eine -OH Gruppe tragenden C-Atom des Quercetinmoleküls gebunden ist, oder ein Glucosid, wobei der Zuckerrest am -O- Atom einer der -OH-Gruppen des Quercetinmoleküls glycosidisch gebunden ist. Als Zucker kommen die nachstehend in anderen Zusammenhängen genannten Zucker in Frage. Sie können, einfach, 2-fach, 3-fach, 4-fach, oder 5-fach, gleich oder verschieden, vorliegen. Ebenso können die Sulfatgruppen 1-fach, 2-fach, 3-fach, 4-fach, oder 5-fach vorliegen. Es ist

ebenfalls möglich, Zuckergruppe(n) und Sulfatgruppe(n) beliebig zu kombinieren. Ein Beispiel einer geeigneten Verbindung ist Quercetin-3-sulfat. Andere Beispiele umfassen alle in der Literaturstelle DE-Patentanmeldung 10 2007 029

5 042.1 genannten Verbindungen und Substanzen, beispielsweise:

2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl hydrogen sulfat;

5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)4-oxo-4H-chromen-3-yl hydrogen sulfat;

10 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)4-oxo-4H-chromen-3-yl hydrogen sulfat;

2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl hydrogen sulfat;

15 2-hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl hydrogen sulfat;

2-methoxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl hydrogen sulfat;

2-hydroxy-4-(3,5,7-trihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl hydrogen sulfat;

20 2-methoxy-4-(3,5,7-trihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl hydrogen sulfat;

2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-7-yl hydrogen sulfat;

25 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-7-yl hydrogen sulfat;

3,5-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl hydrogen sulfat;

3,5-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl hydrogen sulfat;

30 6-{[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl]oxy}-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäure;

6-{[5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)4-oxo-4H-chromen-3-yl]oxy}-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäure;

- 6- { [5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)4-oxo-4H-chromen-3-yl]oxy }-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäure;
- 6- { [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl]oxy }-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäure;
- 5 6- { [2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-7-yl]oxy }-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2-H-pyran-2-carbonsäure;
- 6- { [2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-7-yl]oxy }-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2-H-pyran-2-carbonsäure;
- 10 6- { [2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-7-yl]oxy }-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2-H-pyran-2-carbonsäure;
- 6- { [2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3,5-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-7-yl]oxy }-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2-H-pyran-2-carbonsäure;
- 15 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4- { [3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy }phenyl) -4H-chromen-4-one;
- 3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3- { [3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy }phenyl) -4H-chromen-4-one;
- 20 5,7-dihydroxy-3- { [3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy }-2-(3,4-dihydroxyphenyl) -4H-chromen-4-one;
- 25 3,5,7-trihydroxy-2-(3-hydroxy-4- { [3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy }phenyl) -4H-chromen-4-one;
- 3,5-dihydroxy-7- { [3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy }-2-(3,4-dihydroxyphenyl) -4H-chromen-4-one,
- 30 und physiologisch verträgliche Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugt ist es, wenn R1 ausgewählt ist aus -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOH, oder -CH<sub>2</sub>-COO<sup>-</sup>.

Weiterhin bevorzugt ist es, wenn R2 und R3, gleich oder verschieden, ausgewählt sind aus -OR7, -O-CO-R8 und L-Zuckerrest, in D- oder L-Form, als Furanose, Pyranose, 5 jeweils in alpha oder beta-Form, oder als Aldehyd, insbesondere L-Zuckerreste der L-Rhamnose, L-Laktulose, L-Xylose, L-Arabinose, L-Mannose, L-Glucose, und wobei R7 und R8 ausgewählt sind aus -H, -C1-C6-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt. Der Begriff des 10 Zuckerrestes bezeichnet dabei den Rest des Zuckers ausschließlich der glycosidischen -O- Brücke. Typischerweise wird die glycosidische Bindung in Position 2 des Zuckermoleküls angeordnet sein. Sie kann aber ebenso an einer der Positionen 3, 4, oder 5 des Zuckermoleküls eingerichtet 15 sein. Dabei kann jeweils an Stelle der -O- Brücke auch eine -S- oder -Se- Brücke als glycosidische Bindung vorgesehen sein, es sich folglich um Thioglycoside oder Selenoglycoside handeln. Dies gilt auch in Bezug auf -OH Gruppen, welche stattdessen -SH oder -Se Gruppen sein können. Diese Varianten 20 gelten sowohl für die vorstehenden allgemeinen Formeln, als auch für die folgend erläuterten speziellen Formeln oder spezifischen Substanzen.

Es ist möglich, dass lediglich einer der Reste R2 oder R3 ein 25 L-Zuckerrest ist und der andere Rest einer der genannten nicht-glycosidischen Reste (Monoglycoside), oder dass beide Reste R2 und R3 jeweils ein L-Zuckerrest, gleich oder verschieden, sind (Diglycoside).

30 Im Einzelnen ist es bevorzugt, wenn R2 ausgewählt ist aus einem der Zuckerreste der L-Rhamnose, L-Laktulose, L-Xylose, L-Arabinose, L-Mannose, L-Glucose und R3 -OH ist, oder umgekehrt.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen, ohne jedoch limitierend zu sein, sind folgend zur Erläuterung angegeben.

- Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-  
5 methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
15 ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
25 (carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-  
methylphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-

- (aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-ethylphenoxy ist,  
5 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
15 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-methylphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
25 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-ethylphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-

- methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-  
5 (carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-methylphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-  
15 (aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-ethylphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-  
25 methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-

- ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-  
5 2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-  
2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
15 methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-  
2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-  
25 ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-  
2-hydroxyphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-

- (carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-  
2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-  
5 methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-  
2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-  
15 ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-  
25 (carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
methylphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-

- (aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-ethylphenoxy ist,  
5 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
15 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-methylphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
25 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-ethylphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-

- methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
5 (carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-methylphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
15 (aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-ethylphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-  
25 methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-

- ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-  
5 (aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
15 methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
25 ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-

- (carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-  
5 methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-  
15 ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
20

wobei jeder der Zuckerreste in der Aldehydform, der Furanoseform oder der Pyranoseform vorliegen kann.

- Der Begriff des Aglyconrestes bezeichnet dabei den Nicht-  
25 Zuckerrest mit dem glycosidischen -O- (bzw. -S- oder -Se-).  
Dieser ist einerseits am Phenylring gebunden und andererseits  
an eines der C-Atome des Zuckers mit der Nummerierung 2, 3,  
oder 4.

- 30 Die Zuckerreste können auch Dimere oder Oligomere,  
beispielsweise mit 3, 4 oder 5 Zuckermonomeren, sein, wobei  
die Zuckermonomere gleich oder verschieden sein können und  
miteinander über 1-4 oder 1-6 verknüpft sein können.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung sowie galenische Hilfs- und/oder Trägerstoffe, hergerichtet zur oralen Darreichung, wobei die orale Herrichtung

5 vorzugsweise eine Ummantelung der Verbindung mit einem Film oder einer Kapsel umfasst, dessen Material gegenüber den biologischen Bedingungen in Magen und im Dünndarm stabil ist. Der Begriff „stabil“ bezeichnet dabei, dass weniger als 50 Gew.-%, insbesondere weniger als 20 Gew.-%, vorzugsweise

10 weniger als 5 Gew.-%, der zugeführten Verbindung im Magen oder dem Dünndarm zersetzt werden, bzw. dass das Komplement dieser Werte zu 100 Gew.-% der Verbindung in den Dickdarm gelangt.

15 Solche Materialien sind dem Fachmann bekannt. Lediglich beispielsweise seien genannt: Anionische Copolymere basierend auf Methacrylsäure und Methyl-methacrylat, wie Eudragit, insbesondere Eudragit S, Galaktomannan, insbesondere ethyliertes Guar (Guar-Galaktomannan), Dextran- und

20 Polygalactomannanfettsäureester, insbesondere Ester mit Laurylsäure, Amylose, insbesondere quervernetzte Amylose, Chitosan, quervernetztes Chondroitin, Pektin (Bauer Kh., Colonic drug delivery: review of material trends, American Pharma Review 2001, 4, 8-16).

25

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält die erfindungsgemäße Verbindung in einer physiologisch wirksamen Dosis. Eine solche Dosis einer Gabeeinheit liegt typischerweise, aber nicht zwingend, im Bereich von 0,1 mg

30 bis 2.000 mg, vorzugsweise im Bereich von 1 mg bis 500 mg, insbesondere im Bereich von 10 mg bis 200 mg.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung,

wobei eine erfindungsgemäße Verbindung in physiologisch wirksamer Dosis mit galenischen Hilfs- und Trägerstoffen gemischt und zu einer vorgegebenen Darreichungsform hergerichtet wird.

5

Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Dragees, Tabletten, (Mikro-) Kapseln, Suppositorien, Sirupe, Säfte, Suspensionen, Emulsionen, sowie Präparate mit protrahierter Wirkstoff-

10 Freigabe, bei deren Herstellung übliche Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel und Lösungsvermittler, Verwendung finden. Auch ist es möglich, den Wirkstoff in vorzugsweise biologisch, beispielsweise im

15 Dickdarm, aber nicht Magen oder Dünndarm, abbaubaren Nanokapseln zu verkapseln oder in Poren poröser Nanopartikel, biologisch abbaubar, beispielsweise im Dickdarm, aber nicht Magen oder Dünndarm, oder stabil, einzubringen. Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Natriumcarbonate,

20 Magnesiumcarbonat, Magnesiumbicarbonat, Titandioxid, Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Zellulose und ihre Derivate, tierische und pflanzliche Öle wie Lebertran, Sonnenblumen-, Erdnuss- oder Sesamöl, Polyethylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa

25 steriles Wasser und ein- oder mehrwertige Alkohole, beispielsweise Glycerin, genannt. Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist dadurch herstellbar, dass mindestens ein erfindungsgemäß verwendete Substanz in definierter Dosis mit einem pharmazeutisch geeigneten und

30 physiologisch verträglichen Träger und ggf. weiteren geeigneten Wirk-, Zusatz- oder Hilfsstoffen mit definierter Dosis gemischt und zu der gewünschten Darreichungsform hergerichtet ist. Als Verdünnungsmittel kommen Polyglykole, Wasser und Pufferlösungen in Frage. Geeignete

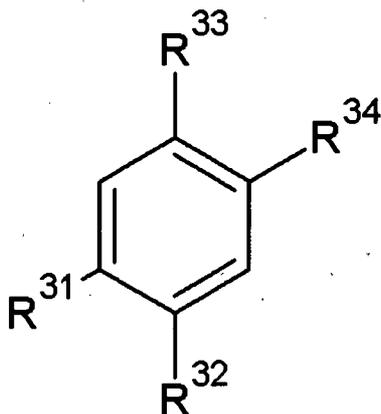
Puffersubstanzen sind beispielsweise N,N'-Dibenzylethylendiamin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methylglucamin, N-Benzylphenethylamin, Diethylamin, Phosphat, Natriumbicarbonat, oder Natriumcarbonat. Es kann aber auch  
5 ohne Verdünnungsmittel gearbeitet werden. Physiologisch verträgliche Salze sind Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie z.B. Milchsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, p-Toluolsulfonsäure, oder mit anorganischen oder organischen  
10 Basen, wie z.B. NaOH, KOH,  $Mg(OH)_2$ , Diethanolamin, Ethylendiamin, oder mit Aminosäuren, wie Arginin, Lysin, Glutaminsäure usw. oder mit anorganischen Salzen, wie  $CaCl_2$ , NaCl oder deren freie Ionen, wie  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $Pb^{++}$ ,  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$  bzw. entsprechende Salze und freien Ionen des  $Mg^{++}$  oder  $Mn^{++}$ ,  
15 oder Kombinationen hieraus. Sie werden nach Standardmethoden hergestellt.

Des Weiteren betrifft die Erfindung die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung einer  
20 pharmazeutischen Zusammensetzung, insbesondere zur Prophylaxe oder Behandlung einer Erkrankung von Mensch oder Tier aus der Gruppe bestehend aus periphere und autonome Neuropathien, zentralnervös degenerative Erkrankungen, Bluthochdruck, Atherosklerose, venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus,  
25 Osteoporose Katarakt und Photoaging der Haut.

Schließlich betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung einer Erkrankung von Mensch oder Tier aus der Gruppe bestehend aus periphere und autonome  
30 Neuropathien, zentralnervös degenerative Erkrankungen, Bluthochdruck, Atherosklerose, venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus, Osteoporose Katarakt und Photoaging der Haut, wobei einem Organismus, welcher an der Erkrankung erkrankt ist oder droht zu erkranken, eine erfindungsgemäße Verbindung oder

eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung in einer vorgegebenen physiologisch wirksamen Dosis dargereicht wird. Als geeignete Tagesdosen kommen beispielsweise 0,3 mg bis 6.000 mg in Frage, vorzugsweise 1 mg bis 1.000 mg, insbesondere 10 mg bis 500 mg.

Schließlich betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wobei ein Zucker, monomer, dimer oder oligomer, mit einer Schutzgruppenverbindung umgesetzt wird, wobei OH-Gruppen des Zuckers geschützt werden, wobei optional eine OH-Gruppe des Zuckers ohne Schutzgruppe verbleibt, wobei der Zucker dann mit einer Verbindung der Formel III



Formel III

umgesetzt wird, worin R<sup>31</sup> und R<sup>32</sup>, gleich oder verschieden, ausgewählt sind aus -OH und -O-R<sup>35</sup> mit R<sup>35</sup> -H oder -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, mit der Maßgabe, dass zumindest einer der Reste R<sup>31</sup> oder R<sup>32</sup> -OH ist, worin R<sup>33</sup> und R<sup>34</sup>, gleich oder verschieden, die gleiche Bedeutung wie R<sub>1</sub> haben kann oder -CHO ist, wobei das Produkt aus dieser Umsetzung von Schutzgruppen befreit wird, wobei geschützte OH-Gruppen wieder zu freien OH-Gruppen umgesetzt werden, und wobei vor oder nach der Befreiung von Schutzgruppen das Produkt im Bereich der Reste R<sup>33</sup> und/oder R<sup>34</sup> und/oder, im

Falle dass eine der Reste R31 oder R32 im Produkt -OH ist, R31 oder R32 optional derivatisiert wird.

R31 und/oder R32 und/oder R34 können insbesondere -H oder -  
5 CH<sub>3</sub> sein. R33 kann insbesondere R1 sein.

Beispiele für Schutzgruppen, Reagenzien hierfür, Reaktionsbedingungen, sowie die Abspaltung von Schutzgruppen und deren Reaktionsbedingungen sind den Ausführungsbeispielen  
10 unabhängig von deren konkreter Ausgestaltung entnehmbar. Derivatisierungen können auf fachübliche Weise erfolgen.

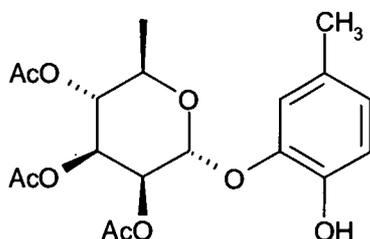
Beispiel 1: Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen

15

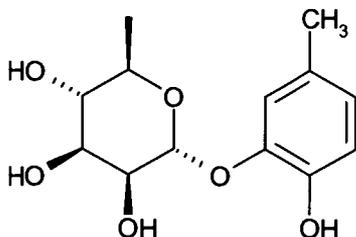
Beispiel 1.1: Herstellung von 2-Hydroxy-5-methylphenyl-β-D-rhamnopyranosid bzw. 2-(2-methoxy-5-methylphenoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol

20 Zu einer Lösung aus 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-α/β-D-rhamnopyranose (45,9 g, 0,13 mol, Herstellung beispielsweise gemäß Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30(8), 1521-1525, oder Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 1996, 60(12), 2038-2042) und 4-Methylcatechol (32,4 g, 0,26 mol) in  
25 absolutem Dichlormethan (250 ml) tropft man innerhalb von 30 min. bei Raumtemperatur eine 0,1 M Bortrifluorid-diethyletherat-Lösung (12,2 ml) und rührt das Reaktionsgemisch ca. 2 Std. bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit  
30 halbkonzentrierter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 x 300 ml) und danach mit halbkonzentrierter NaCl-Lösung (200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung des

Rohprodukts erfolgt durch Kristallisation aus Essigsäureethylester sowie anschließendem Aufschlänmen/Ausrühren mit Diisopropylether (100 ml). Nach einer weiteren Umkristallisation aus MeOH (100 ml) wird die Verbindung 2-Hydroxy-5-methylphenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-rhamnopyranosid als farbloser Feststoff (5,8 g, 11,3%) erhalten. LC/MS: ber.:  $C_{19}H_{24}O_9$  (396,4), gef.:  $[M+Na^+]$  419,5



Zu einer Lösung aus demgemäß synthetisiertem 2-Hydroxy-5-methylphenyl-2,3,4-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-rhamnopyranosid (5,75 g, 15,0 mmol) in absolutem Methanol (50 ml) gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur Natriummethanolat (30%ig, 0,13g, 1 mmol). Nach ca. 1 Std. (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung durch Zugabe von Ionentauscher (Amberlite IR 120,  $H^+$ -Form) neutralisiert (pH = 7). Der Ionentauscher wird abfiltriert und mit Methanol (15 ml) nachgewaschen. Die gesammelten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (3,2 g) wird in Essigsäureethylester (15 ml) aufgenommen und ausgerührt. Nach der Filtration erhält man das erfindungsgemäße Produkt als gelblichen Feststoff (4,0 g, 99%). LC/MS: ber.:  $C_{13}H_{18}O_7$  (270,3), gef.:  $[M+Na^+]$  293,230

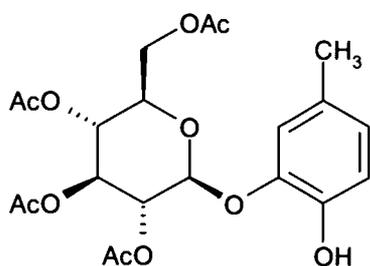


25

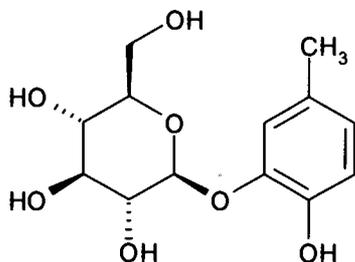
Beispiel 1.2: Herstellung von 2-Hydroxy-5-methylphenyl- $\beta$ -D-glucopyranosid bzw. 2-(hydroxymethyl)-6-(2-

methoxy-5-methylphenoxy) tetrahydro-2H-pyran-  
3.4.5-triol

Zu einer Lösung aus 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl- $\alpha/\beta$ -D-  
5 glucopyranose (110,4 g, 0,28 mol, herstellbar beispielsweise  
gemäß Journal of the American Chemical Society 1999, 121(51),  
12196-12197, oder Journal of Carbohydrate Chemistry 1997,  
16(3), 327-342) und 4-Methylcatechol (50,7 g, 0,40 mol) in  
absolutem Dichlormethan (500 ml) tropft man innerhalb von 30  
10 min. bei Raumtemperatur eine 0,1 M  
Bortrifluoriddiethyletherat-Lösung (85 ml) und rührt das  
Reaktionsgemisch ca. 2 Std. bei Raumtemperatur (DC-  
Kontrolle). Anschließend tropft man wiederum eine 0,1 M  
Bortrifluoriddiethyletherat-Lösung (21 ml) zur  
15 Reaktionslösung und rührt 1 Std. bei Raumtemperatur (DC-  
Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 1 M  
wässriger NaOH (1 x 500 ml) extrahiert. Die organische Phase  
wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum  
eingengt. Die weitere Reinigung des Rohprodukts erfolgt über  
20 Flash-Säulenchromatographie [Heptan  $\rightarrow$  Heptan/EE (8:2)] und  
liefert die Titelverbindung zunächst als gelbes Öl. Nach  
mehreren Kristallisationen aus heißem EtOH und MeOH sowie  
anschließendem Aufschlännen/ Ausrühren mit Diisopropylether  
(200 ml) wird die Verbindung 2-Hydroxy-5-methylphenyl-  
25 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid als farbloser  
Feststoff (22,8 g, 17,3%) isoliert. LC/MS: ber.:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$   
(454,4), gef.:  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  477,5



Zu einer Lösung aus so erhaltenem 2-Hydroxy-5-methylphenyl-  
5 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (5,0 g, 11,0 mmol)  
in absolutem Methanol (50 ml) gibt man unter Rühren bei  
Raumtemperatur Natriummethanolat (30%ig, 0,2g, 1 mmol). Nach  
ca. 4 Std. (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung durch  
Zugabe von Ionentauscher (Amberlite IR 120, H<sup>+</sup>-Form)  
10 neutralisiert (pH = 7). Der Ionentauscher wird abfiltriert  
und mit Methanol (15 ml) nachgewaschen. Die gesammelten  
Filtrate werden im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt  
(3,2 g) wird in Essigsäureethylester (20 ml) aufgenommen und  
ausgerührt. Nach der Filtration erhält man die Verbindung 2-  
15 Hydroxy-5-methylphenyl- $\beta$ -D-glucopyranosid als farblosen  
Schaum (3,0 g, 92%). LC/MS: ber.: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (286,3), gef.:  
[M+Na<sup>+</sup>] 309,232

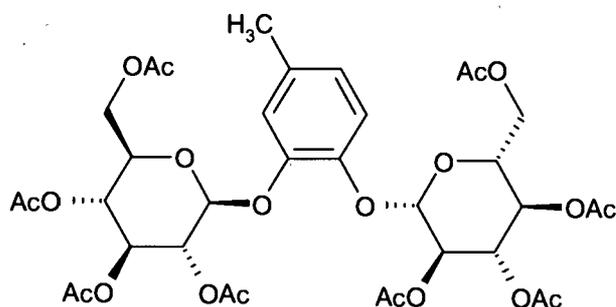


20

Beispiel 1.3: Herstellung von 4-Methylbrenzcatechin-bis( $\beta$ -D-glucopyranosid)

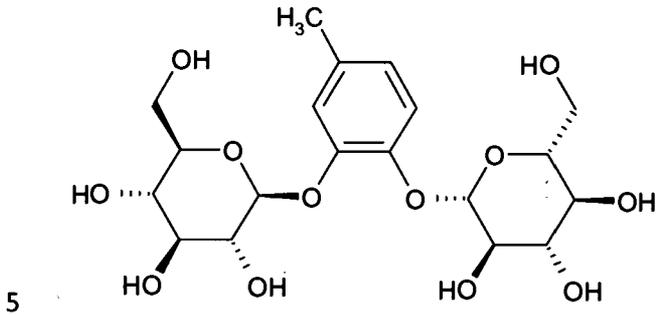
25 Zu einer Lösung aus 2-Hydroxy-5-methylphenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosid (10,1 g, 22,2 mmol (Herstellung siehe Beispiel 1.2) und (2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)-trichloroacetimidat (16,3 g, 33,0 mmol,

erhältlich beispielsweise gemäß der Literaturstellen Liebigs  
Ann. Chem. 1984, 7, 1343-1357, Carb. Res. 2006, 342(12),  
2115-2125, oder Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47(18), 3396-  
3399) in absolutem Dichlormethan (100 ml) tropft man unter  
5 Eiskühlung eine 0,1 M Bortrifluoriddiethyletherat-Lösung (0,6  
ml) und rührt das Reaktionsgemisch 2 Std. bei 0°C (DC-  
Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit  
Triethylamin neutralisiert, mit Essigsäureethylester (100 ml)  
verdünnt sowie mit Wasser (200 ml) extrahiert. Die organische  
10 Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und im Vakuum  
eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt über Flash-  
Säulenchromatographie [Heptan/EE (4:1) -> Heptan/EE (3:7)]  
und liefert Verbindung 4-Methylbrenzcatechin-bis(2,3,4,6-  
tetra-O-acetyl-β-D-glucopyranosid) (12,3 g, 71%) als  
15 farbloser Schaum. LC/MS: ber.: C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>O<sub>20</sub> (784,7), gef.: [M+Na<sup>+</sup>]  
807,6



Zu einer Lösung aus 4-Methylbrenzcatechin-bis-(2,3,4,6-tetra-  
20 O-acetyl-β-D-glucopyranosid) (6,0 g, 8,0 mmol) in absolutem  
Methanol (60 ml) gibt man unter Rühren bei Raumtemperatur  
Natriummethanolat (30%ig, 0,14g, 1 mmol). Nach ca. 2 Std.  
(DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung durch Zugabe von  
Ionentauscher (Amberlite IR 120, H<sup>+</sup>-Form) neutralisiert (pH =  
25 7). Der Ionentauscher wird abfiltriert und mit Methanol (20  
ml) nachgewaschen. Die gesammelten Filtrate werden im Vakuum  
eingengt. Das erhaltene Rohprodukt (3,6 g) wird in  
Essigsäureethylester (20 ml) aufgenommen und ausgerührt. Nach

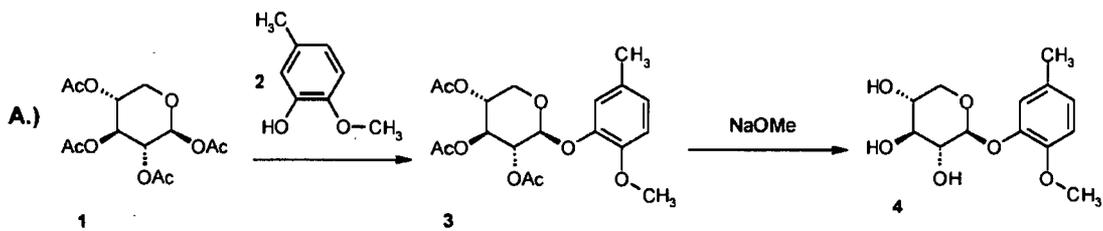
der Filtration erhält man die Verbindung 4-Methylbrenzcatechin-bis( $\beta$ -D-glucopyranosid) als leicht beigen Feststoff (3,2 g, 89%). LC/MS: ber.:  $C_{19}H_{28}O_{12}$  (448,4), gef.:  $[M+Na^+]$  471,3



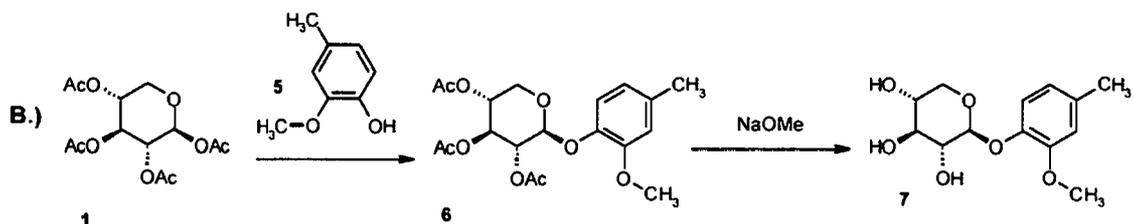
#### Beispiel 1.4: Weitere erfindungsgemäße Substanzen

10 Folgend werden Synthesewege weiterer erfindungsgemäßer Substanzen graphisch dargestellt. Dabei entsprechen die Edukte, Reagenzien und Reaktionsbedingungen in analoger Weise jenen der Beispiele 1.1 bis 1.3.

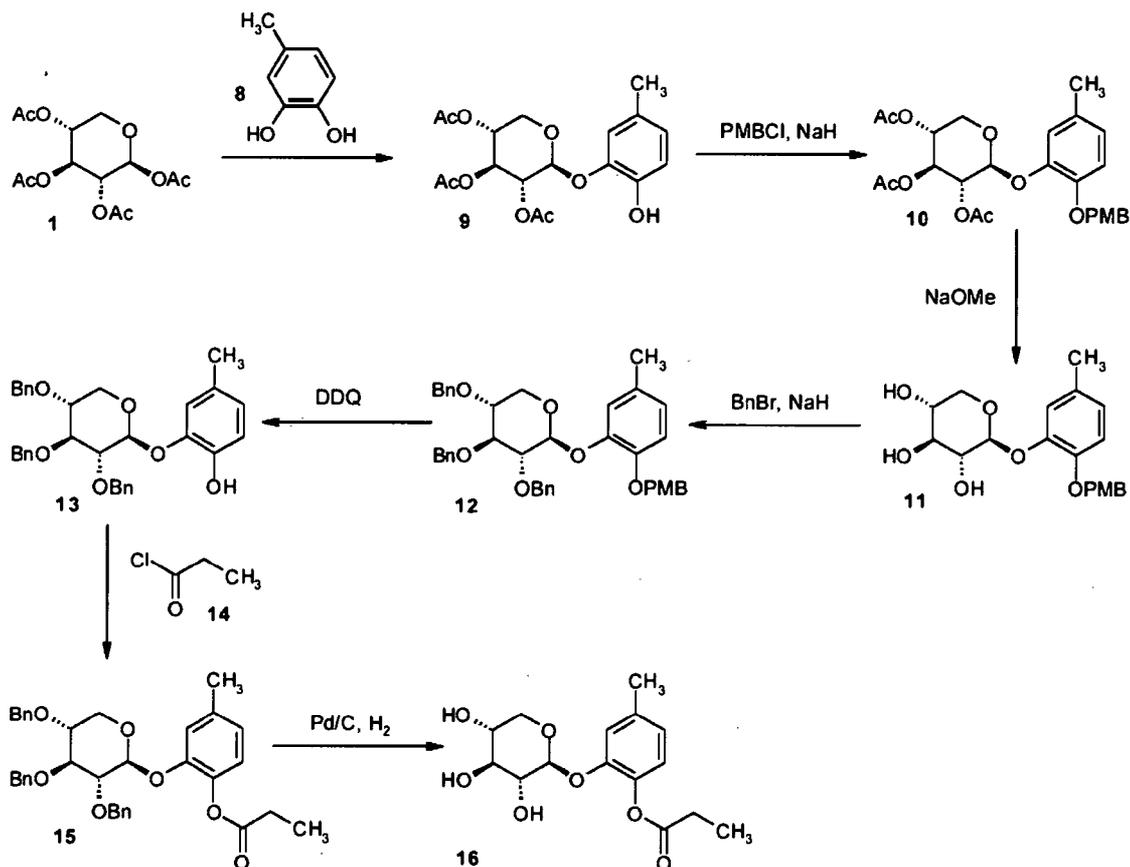
##### 15 1.4.1:



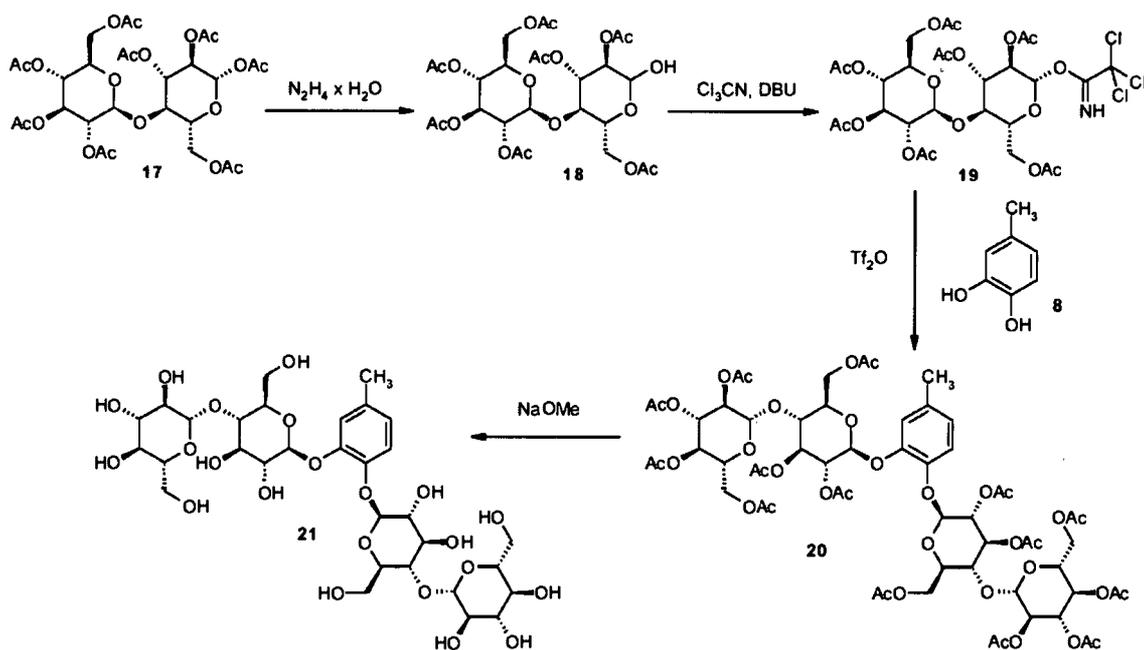
##### 1.4.2:



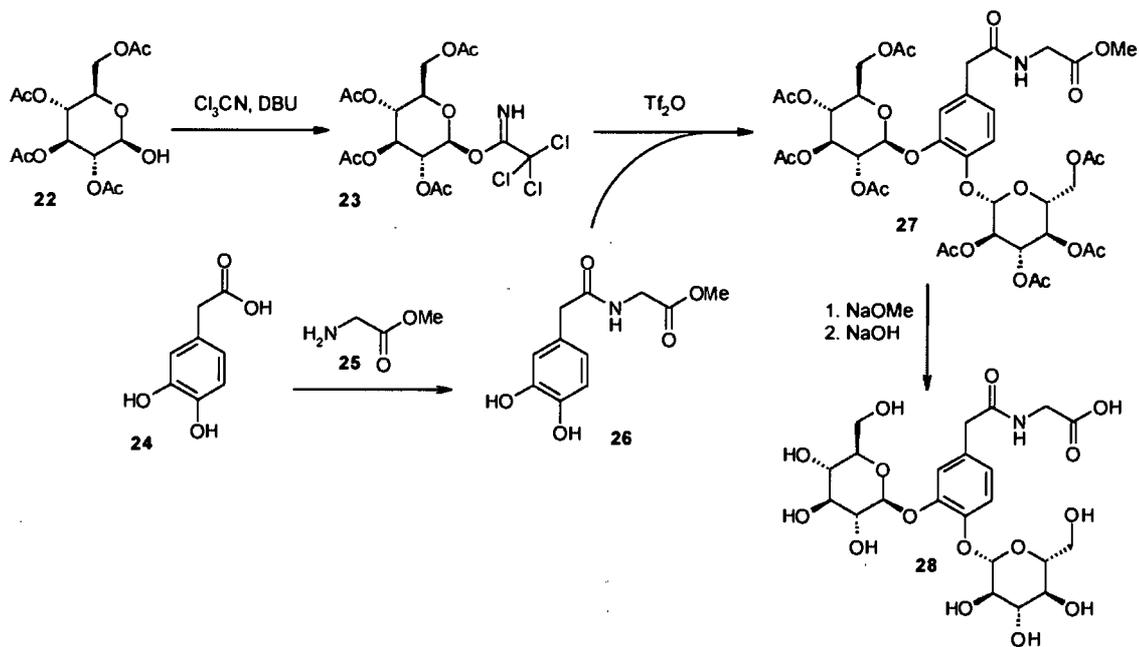
1.4.3:



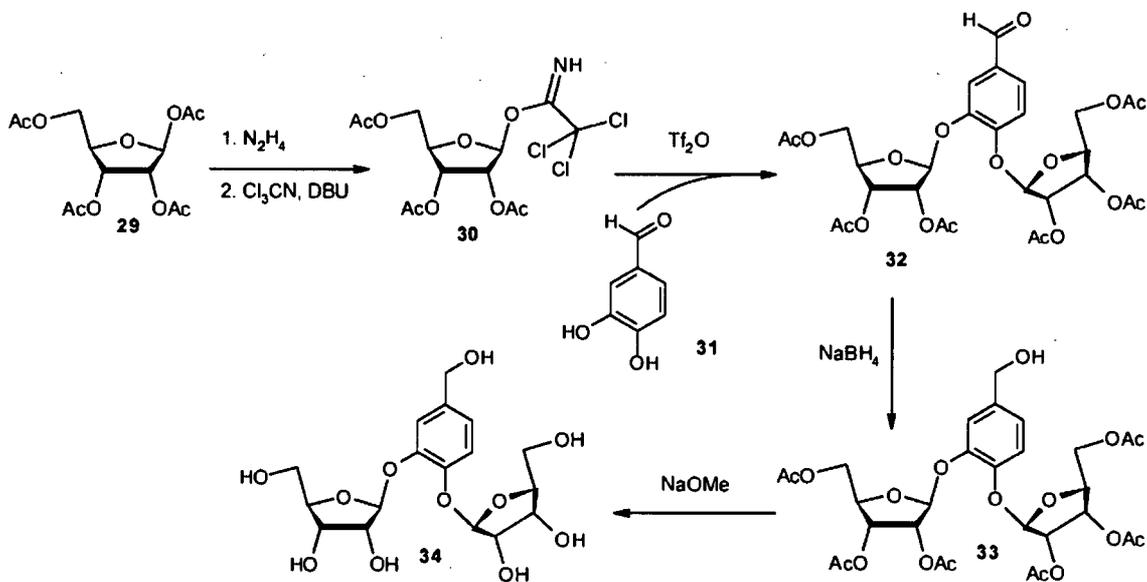
1.4.4:



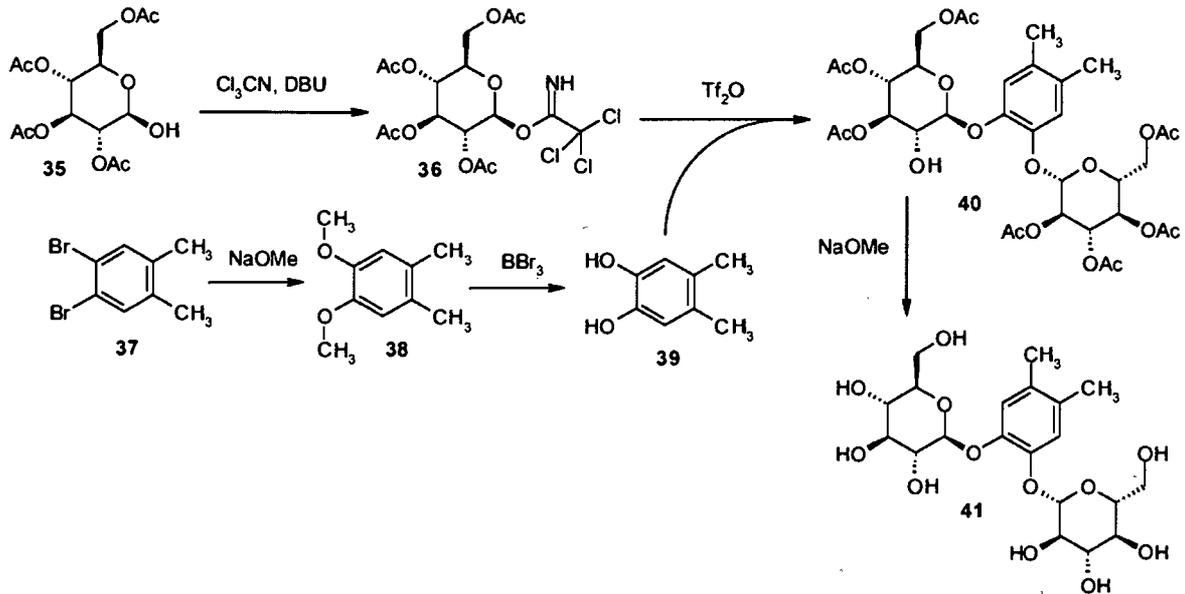
1.4.5:



5 1.4.6:



## 1.4.7:



5

## Beispiel 2: Galenische Herrichtung

In diesem Beispiel wurde die erfindungsgemäß eingesetzte Substanz alternativ ohne Coat und mit einem solchen Coat hergerichtet und zu vergleichenden Versuchen eingesetzt.

Als Coat wurde Eudragit S 12,5 (Anionische Copolymere basierend auf Methacrylsäure und Methyl-methacrylat im Verhältnis 1:2 in Isopropylalkohol, erhältlich von Evonik Industries) eingesetzt.

Die Darreichungsform wurde hergestellt, indem Tablettenkerne mit unterschiedlichen Mengen der Wirkstoffe (20 mg bis 250 mg) und den Hilfsstoffen 6 mg Magnesiumstearat und 600 mg Ludipress (93% Laktose plus 3,5% Kollidon plus Kollidon CL, erhältlich von BASF) verpresst wurden.

Ein Teil der Tablettenkerne wurde mit einem 4% igen oder 6 %

Coat mit Eudragit S aus isopropanolischer Lösung überzogen.  
Ein anderer Teil der Tablettenkerne erhielt keinen Coat.

Man erkennt, dass das im Stoffwechsel entstehende Produkt 4-  
5 MC und deren O-methylierte Metabolite, Methylguaiacol und  
Guaiacol, - mit erfindungsgemäßer galenischer Herrichtung  
erfindungsgemäßer Substanzen - im Urin in erheblich höherer  
Menge und zu späteren Zeitpunkten (>6 h) nach Darreichung  
ausgeschieden wird, verglichen mit der Darreichung ohne Coat  
10 bzw. Kapsel, was belegt, dass eine wesentlich bessere  
physiologische Verfügbarkeit mit der Erfindung erreicht wird.

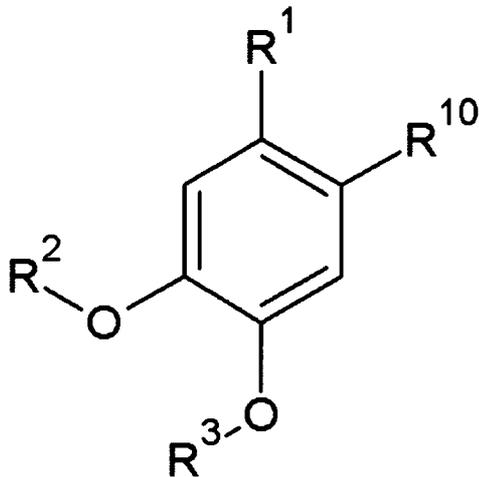
Tabelle 1: Ausscheidung nach Gabe von 50 mg 4-MC Rhamnosid

	Tabletten ohne Mantel	Tabletten mit Eudragitmantel
5	4-MC Gesamtaussch. [mg]	
	Person 1	5,0
	Person 2	4,8
10	4-MC Aussch. 0-12h [% der Gesamtaussch.]	
	Person 1	48,8
	Person 2	45,2
15	4-MC Aussch. 12-48h [% der Gesamtaussch.]	
	Person 1	51,2
	Person 2	54,8
20	4-Methylguaiacol Gesamtaussch. [mg]	
	Person 1	0,69
	Person 2	0,37
25	Guaiacol Gesamtaussch. [mg]	
	Person 1	7,4
	Person 2	1,6

Patentansprüche:

1. Verbindung der allgemeinen Formel I

5



Formel I

10 wobei R1 und R10, gleich oder verschieden, ausgewählt ist aus -H, -OH, C1-C6-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder mit -COOR4, -CONR5R6, und/oder -NR5R6 substituiert, wobei R4, R5 und R6, gleich oder verschieden, ausgewählt ist aus -  
15 H, -C1-C6-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, oder -(CH2)n-COOR7, mit n=1-5 und R7 -H oder -C1-C6-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,

20 wobei R2 und R3 mikrobiotisch oder durch den menschlichen Organismus abspaltbare Reste, gleich oder verschieden, sind, welche abgespalten physiologisch verträglich sind, und wobei nach Abspaltung der Reste R2 und R3 ein Catecholderivat mit R1 in Position 4 gebildet  
25 wird, und wobei R1 alternativ vicinal der Gruppe -O-R2 angeordnet sein kann,

oder physiologisch verträgliche Salze solcher Verbindungen,

5 nicht jedoch eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus 5-Allylbrenzcatechin-bis( $\beta$ -D-glucopyranosid), 3-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-DOPA, 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-DOPA, 3-O- $\alpha$ -D-manopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-manopyranosyl-Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-2-desoxyglucopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-2-desoxyglucopyranosyl-Dopamin, 3-O- $\alpha$ -D-O-methylglucopyranosyl-Dopamin, 4-O- $\alpha$ -D-O-methylglucopyranosyl-Dopamin, Dihydrocoffeinsäure-Diglucosid, 3,4-dihydroxy-allylbenzene-3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl(1->6)- $\beta$ -D-glucopyranosid und 3,4-dihydroxy-allylbenzene-3-O- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl(1->2)- $\beta$ -D-glucopyranosid,

20 zur Prophylaxe oder Behandlung einer Erkrankung von Mensch oder Tier aus der Gruppe bestehend aus periphere und autonome Neuropathien, zentralnervös degenerative Erkrankungen, Bluthochdruck, Atherosklerose, venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus, Osteoporose Katarakt und Photoaging der Haut bzw. Verwendung einer solchen Verbindung zur Prophylaxe oder Behandlung einer solchen Erkrankung.

30 2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R1 ausgewählt ist aus -H, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOH, oder -CH<sub>2</sub>-COO<sup>-</sup>.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei R2 und R3, gleich oder verschieden, ausgewählt sind aus -H, -C1-C6-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, -CO-R8 und Zuckerrest, in D- oder L-Form, als Furanose, Pyranose, jeweils in alpha oder beta-Form, oder als Aldehyd, wobei der Zuckerrest ein Monomer oder Oligomer mit 2, 3, 4, oder 5-10 Zuckermomeren sein kann, wobei die Zuckermomere gleich oder verschieden sein können, insbesondere L-Zuckerreste, monomer oder hetero- oder homodimer, der L-Rhamnose, L-Laktulose, L-Xylose, L-Arabinose, L-Mannose, L-Glucose, und wobei R8 ausgewählt ist aus -H, -C1-C6-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, wobei eine glycosidische Bindung ersetzt sein kann durch eine thioglycosidische Bindung oder eine selenoglycosidische Bindung.
4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei einer der Reste R2 oder R3 ein L-Zuckerrest ist, oder wobei beide Reste R2 und R3 jeweils ein L-Zuckerrest, gleich oder verschieden, sind.
5. Verbindung nach Anspruch 3 oder 4, wobei R2 ausgewählt ist aus einem der Zuckerreste der L-Rhamnose, L-Laktulose, L-Xylose, L-Arabinose, L-Mannose, L-Glucose und R3 -H ist, oder umgekehrt.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, ausgewählt aus:
- Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-

- hydroxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-  
hydroxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
5 (carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-  
methoxy-5-methylphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-  
methoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
15 (aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-  
5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-  
5-ethylphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-  
25 hydroxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-  
hydroxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-  
methoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-

- methoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-
- 5 (aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-ethylphenoxy ist,
- 10 Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Rhamnose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-
- 15 hydroxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,
- 20 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-
- 25 methoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-
- 30 (aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-

- (carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-  
5 hydroxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-  
hydroxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-  
methoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-  
15 methoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-  
ethoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 2-  
ethoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-  
25 (carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Laktulose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
5-methylphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-

- (aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
5-ethylphenoxy ist,  
5 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-  
ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
15 (carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
4-methylphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 5-  
25 (aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
4-ethylphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-

- methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-
- 5 (carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Xylose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-methylphenoxy ist,
- 10 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-
- 15 (aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-ethylphenoxy ist,
- 20 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-
- 25 ethoxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,
- 30 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-

- hydroxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 5-  
5 (aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-  
methoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-  
methoxy-4-ethylphenoxy ist,  
10 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-  
15 ethoxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 2-  
ethoxy-4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
20 Glycosid der L-Arabinose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
25 5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
30 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-

(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,

5 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-  
5-methylphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-  
5-ethylphenoxy ist,

10 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
4-methylphenoxy ist,

15 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-  
4-ethylphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,

20 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 5-  
(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
4-methylphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-  
4-ethylphenoxy ist,

25 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-  
(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,

30 Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-  
4-methylphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-  
4-ethylphenoxy ist,

Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-  
(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,

- Glycosid der L-Mannose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-methylphenoxy ist,
- 5 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-
- 10 (aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-5-ethylphenoxy ist,
- 15 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-
- 20 5-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-5-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,
- 25 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-4-methylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-hydroxy-
- 30 4-ethylphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-(carboxymethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,  
Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 5-(aminomethyl)-2-hydroxyphenoxy ist,

Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-methylphenoxy ist,

Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-methoxy-4-ethylphenoxy ist,

5 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-methoxyphenoxy ist,

Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-methoxyphenoxy ist,

10 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-methylphenoxy ist,

Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 2-ethoxy-4-ethylphenoxy ist,

Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-(carboxymethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,

15 Glycosid der L-Glucose, wobei der Aglyconrest 4-(aminomethyl)-2-ethoxyphenoxy ist,

wobei jeder der Zuckerreste in der Aldehydform, der Furanoseform oder der Pyranoseform vorliegen kann.

20

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere zur Prophylaxe oder Behandlung einer Erkrankung von Mensch oder Tier aus der Gruppe bestehend aus periphere und autonome Neuropathien, zentralnervös degenerative Erkrankungen, Bluthochdruck, Atherosklerose, venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus, Osteoporose Katarakt und Photoaging der Haut bzw. Verwendung einer solchen Verbindung zur Prophylaxe oder Behandlung einer solchen Erkrankung, enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 sowie galenische Hilfs- und/oder Trägerstoffe, hergerichtet zur oralen Darreichung, wobei die orale Herrichtung vorzugsweise eine Ummantelung mit einem Film oder einer Kapsel umfasst, dessen Material
- 25
- 30

gegenüber den biologischen Bedingungen in Magen und im  
Dünndarm stabil ist, wobei das Material der Ummantelung  
vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus  
anionische Copolymere basierend auf Methacrylsäure und  
5 Methyl-methacrylat, wie Eudragit, insbesondere Eudragit  
S, Galaktomannan, insbesondere ethyliertes Guaran (Guar-  
Galaktomannan), Dextran- und  
Polygalactomannanfettsäureester, insbesondere Ester mit  
Laurylsäure, Amylose, insbesondere quervernetzte  
10 Amylose, Chitosan, quervernetztes Chondroitin und  
Pektin.

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen  
15 Zusammensetzung nach Anspruch 7, wobei eine Verbindung  
nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in physiologisch  
wirksamer Dosis mit galenischen Hilfs- und Trägerstoffen  
gemischt und zu einer vorgegebenen Darreichungsform  
hergerichtet wird.

20

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1  
bis 6 zur Herstellung einer pharmazeutischen  
Zusammensetzung zur Prophylaxe oder Behandlung einer  
25 Erkrankung von Mensch oder Tier aus der Gruppe bestehend  
aus periphäre und autonome Neuropathien, zentralnervös  
degenerative Erkrankungen, Bluthochdruck,  
Atherosklerose, venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus,  
Osteoporose Katarakt und Photoaging der Haut.

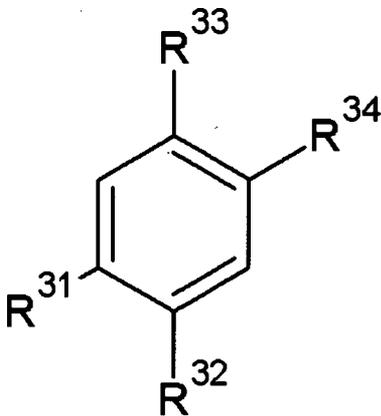
30

10. Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung einer  
Erkrankung von Mensch oder Tier aus der Gruppe bestehend  
aus periphäre und autonome Neuropathien, zentralnervös

degenerative Erkrankungen, Bluthochdruck,  
Atherosklerose, venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus,  
Osteoporose, Katarakt und Photoaging der Haut, wobei  
einem Organismus, welcher an der Erkrankung erkrankt ist  
5 oder droht zu erkranken, eine Verbindung nach einem der  
Ansprüche 1 bis 6 oder eine pharmazeutische  
Zusammensetzung nach Anspruch 7 in einer vorgegebenen  
physiologisch wirksamen Dosis dargereicht wird.

10

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem  
der Ansprüche 1 bis 6,  
wobei ein Zucker, monomer, dimer oder oligomer, mit  
einer Schutzgruppenverbindung umgesetzt wird, wobei OH-  
15 Gruppen des Zuckers geschützt werden,  
wobei der Zucker mit einer Verbindung der Formel III



Formel III

- 20 umgesetzt wird, worin R<sup>31</sup> und R<sup>32</sup>, gleich oder  
verschieden, ausgewählt sind aus -OH und -O-R<sup>35</sup> mit R<sup>35</sup>  
-H oder -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, linear oder verzweigt, gesättigt  
oder ungesättigt, mit der Maßgabe, dass zumindest einer  
der Reste R<sup>31</sup> oder R<sup>32</sup> -OH ist, worin R<sup>33</sup> und R<sup>34</sup>,  
25 gleich oder verschieden, die gleiche Bedeutung, wie R<sup>1</sup>  
haben kann oder -CHO ist,  
wobei das Produkt aus dieser Umsetzung von Schutzgruppen

befreit wird, wobei geschützte OH-Gruppen wieder zu freien OH-Gruppen umgesetzt werden, und wobei vor oder nach der Befreiung von Schutzgruppen das Produkt im Bereich der Reste R33 und/oder R34 optional derivatisiert wird.

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-10

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/DE2012/000790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. C07H15/203 A61K31/7034 A61P19/10 A61P25/00 A61P9/12  
 A61P3/10  
 ADD.  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 C07H A61K  
 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 practicable, search terms used)  
 EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RAWAT P ET AL: "Constituents from fruits of Cupressus sempervirens", FITOTERAPIA, IDB HOLDING, MILAN, IT, vol. 81, no. 3, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 162-166, XP026894758, ISSN: 0367-326X, DOI: 10.1016/J.FITOTE.2009.08.014 [retrieved on 2009-08-15] compound 2	1-10
X	JP 2005 126371 A (TAIKO PHARMACEUTICAL CO LTD) 19 May 2005 (2005-05-19) page 8	3,7-10

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 October 2012	Date of mailing of the international search report 15/01/2013
--	--

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

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2012/000790

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2005126371 A	19-05-2005	JP 4430374 B2 JP 2005126371 A	10-03-2010 19-05-2005
-----			

**The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:**

**1. Claims 1-10**

**Compounds of general formula (I) for prophylaxis or treatment of a disease and pharmaceutical compositions containing compounds of general formula (I).**

---

**2. Claim 11**

**Method for producing a compound of general formula (I).**

---

**Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

**Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:  
1-10

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2012/000790

<p>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES                  INV. C07H15/203 A61K31/7034 A61P19/10 A61P25/00 A61P9/12                  A61P3/10</p>		
<p>ADD.                  Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC</p>		
<p>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</p>		
<p>Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )                  C07H A61K</p>		
<p>Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen</p>		
<p>Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)                  EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data</p>		
<p>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</p>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>RAWAT P ET AL: "Constituents from fruits of Cupressus sempervirens", FITOTERAPIA, IDB HOLDING, MILAN, IT, Bd. 81, Nr. 3, 1. April 2010 (2010-04-01), Seiten 162-166, XP026894758, ISSN: 0367-326X, DOI: 10.1016/J.FITOTE.2009.08.014 [gefunden am 2009-08-15] Verbindung 2</p>	1-10
X	<p>JP 2005 126371 A (TAIKO PHARMACEUTICAL CO LTD) 19. Mai 2005 (2005-05-19) Seite 8</p>	3,7-10
<p><input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie</p>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
22. Oktober 2012		15/01/2013
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Nikolai, Joachim

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2012/000790

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 2005126371 A	19-05-2005	JP 4430374 B2	10-03-2010
		JP 2005126371 A	19-05-2005
-----			

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1-10

Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Prophylaxe oder Behandlung einer Erkrankung sowie pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I.

---

## 2. Anspruch: 11

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I).

---